FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

N° 132

PAR

Colette-Marie DELACAMPAGNE

Née le 17 Septembre 1937, à Gamaches (Somme)

Présentée et soutenue publiquement le 196

ETUDE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE D'UN CAS DE MALADIE DE MARFAN

Président : M. POLONOVSKI, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0039

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Colette-Marie DELACAMPAGNE

Née le 17 Septembre 1937, à Gamaches (Somme)

Présentée et soutenue publiquement le 196

ETUDE CLINIQUE ET BIOCHIMIQUE D'UN CAS DE MALADIE DE MARFAN

Président : M. POLONOVSKI, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chab (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lel (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), M longuet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Ren (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIV. LEIDEN

CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
iniques :	
carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
cardiol. (Broussais) . .	Soulié (P.)
cardiol. (Boucicaut) . .	Lenègre (J.)
chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)	
chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) . .	Merle d'Aubigné (R.)
chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) . .	Padovani (P.)
chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) . .	Fèvre (M.)
chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	Degos (R.)
maladies des enfants (Enfants-Malades) . .	Turpin (R.)
maladies infectieuses (Claude-Bernard) . .	Mollaret (P.)
maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
maladies du système nerveux (Salpêtrière) .	Castaigne (P.)
médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).	
d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

	MM.
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin) . .	Aboulker (P.)
— urologique (Necker) . .	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) .	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

ématologie	André (R.)
	Bousser (J.)
ydrologie et climatologie	Giberton (A.)
aladies infectieuses . .	Bastin (R.)
édecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
euro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie . . . . . CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique . . GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie . . . . . VOURC'H (G.)
Bactériologie . . . . . CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale . . . CARTIER (P.)
GONNARD (P.)
Biologie médicale . . . . HARTMANN (L.)

Hématologie . . . . . BILSKI-PASQUIER (C
Maladies infectieuses . . . DUPONT (V.)
Physique médicale . . . . COURSAGET (J.)
GREMY (F.)
Physiologie . . . . . GIRARD (Fr.)
Stomatologie . . . . . CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique . . . . . CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURE (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docte SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'e n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A qui je dois tout.

Faible témoignage de mon immense affection et de mes sentiments de profonde reconnaissance.

A MES GRAND-MÈRES

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Cl. POLONOVSKI

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur SERINGE

Qui m'a accueillie comme externe dans son Service avec tant de bienveillance et inspiré le sujet de cette thèse.

En gage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BOURRILLON

Qui m'a guidée et encouragée tout au long de mes travaux.

En témoignage de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur ARON

A Monsieur le Professeur CARA

A Monsieur le Docteur CORONE

A Monsieur le Docteur GUERIN

A Monsieur le Docteur ISELIN

A Monsieur le Docteur PRINGUET

A Monsieur le Professeur LEFÈVRE

A tous ceux qui,
au Laboratoire de Biochimie Médicale
de la Faculté de Médecine de Paris,
ont contribué a rendre mon travail plus facile

En remerciement de leur aide précieuse.

En janvier 1966 était hospitalisée, à l'Hôpital des Enfants-Malades à Paris, une enfant âgée de dix ans atteinte de maladie de Marfan typique.

Devant l'intérêt grandissant, spécialement au point de vue génétique et biochimique, qu'a suscité la maladie de Marfan au cours de ces dernières années, le cas de cette enfant a particulièrement retenu notre attention.

Avec les conseils de Monsieur le Professeur SERINGE, à l'Hôpital des Enfants-Malades, et la collaboration de Monsieur le Professeur BOURILLON, au Laboratoire de Biochimie Médicale de la Faculté de Médecine de Paris, nous avons fait une étude clinique et biochimique de ce cas.

* *

Le propos de ce travail est le résultat de cette double étude et son intégration dans le cadre de nos connaissances actuelles sur la maladie de Marfan.

GENERALITES SUR LA MALADIE DE MARFAN

Bien avant que les médecins ne la décrivent, les artistes avaient représenté la maladie de Marfan, comme en témoignent la Madone de Donatello et la Sainte Madeleine de Crivelli.

C'est en 1896 que MARFAN rapporte devant la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* le cas d'une fillette âgée de cinq ans et demi, atteinte d'une déformation congénitale parfaitement symétrique des quatre membres, plus prononcée aux extrémités qu'aux racines des membres, caractérisée par un allongement des os avec un certain degré d'amincissement. C'est par cette seule observation que MARFAN érige en une maladie autonome ce qui n'avait été, jusqu'alors, qu'objet de curiosité ou motif d'inspiration artistique, et qu'il propose d'appeler dolichosténomélie (*dolichos :* long ; *sténos :* aminci).

En 1902, en raison de l'aspect si particulier des pieds et des mains amincis, des doigts longs et fins, déformés en patte d'araignée, ACHARD lui préfèrera le terme d'Arachnodactylie. Dès lors, on emploiera indifféremment ces trois noms : dolichosténomélie, arachnodactylie, maladie de Marfan, ou syndrome de Marfan. Cette dernière appellation prédomine et c'est elle qu'on retrouve le plus souvent dans la littérature française et étrangère.

La fréquence de l'atteinte oculaire sous l'aspect d'une luxation des cristallins est signalée en 1912 par PFAUNDLER et en 1913 par BOERGER. Cependant, en 1960, BOWERS croit découvrir un devancier à MARFAN en la personne d'un ophtalmologiste américain WILLIAMS. Celui-ci a en effet présenté, en 1876, quatre malades porteurs d'ectopie cristallinienne dont deux, frère et sœur, par ailleurs tous deux de grande taille et présentant une hyperlaxité ligamentaire.

Les manifestations cardio-vasculaires sont rapportées pour la première fois par LA SALLE en 1912, à propos d'un cas de maladie de Marfan chez un nourrisson porteur d'une insuffisance aortique.

En 1926, PIPPER et IRVINE-JONES publient une étude d'ensemble de ces manifestations, et insistent alors sur les lésions septales, com-

munications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires sans en faire la preuve. Il faut attendre 1943 et le travail de Baer, Taussig et Oppenheimer, pour que l'accent soit mis sur la lésion essentielle responsable de la majorité des manifestations cardio-vasculaires de la maladie : la média-nécrose des gros vaisseaux.

Enfin, en 1931, Weve établit qu'il s'agit d'une maladie héréditaire transmise, suivant le mode mendélien autosomique, par un gêne irrégulièrement dominant à manifestations variables.

La maladie de Marfan n'est pas une affection rare : Mac Kusick en 1959 en rassemble 400 cas. Il faut se souvenir que nombre d'observations restent méconnues ou ne sont pas publiées. 15 % de ces cas représenteraient des mutations nouvelles.

Actuellement il paraît établi qu'il s'agit d'une maladie congénitale des fibres élastiques du tissu conjonctif, maladie à localisations viscérales multiples dont les modifications morphologiques, si elles sont souvent les plus apparentes, sont en réalité au deuxième plan, alors que les manifestations oculaires sont parfois d'un pronostic fonctionnel redoutable et que les manifestations cardio-vasculaires entraînent fréquemment la mort, en particulier par anévrysme disséquant de l'aorte.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de la maladie sont désormais bien connues, et en font un diagnostic facile dans sa forme complète, caricaturale, véritable « diagnostic de transport en commun ».

Nous ne donnerons ici qu'un bref aperçu de ces manifestations que nous verrons plus en détail au cours de cette étude.

LES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES

On est en présence de sujets de grande taille, de constitution asthénique ; les membres paraissent démesurés, les doigts et les orteils allongés et fins. La dolichocéphalie est nette, le visage long et étroit avec prognathisme supérieur, voute palatine ogivale. Le thorax est déformé, souvent aplati transversalement avec dépression sternale en entonnoir : il s'agit parfois de thorax en brechet ou en carène. Le rachis est le siège d'une importante cyphose ou cyphoscoliose. Fréquemment, existent un *genu valgum* et des pieds plats. Il s'y ajoute parfois d'autres anomalies, telles que spinabifida ou hémi-vertèbres, révélées par la radiographie.

La musculature est pauvre, l'hypotonie et l'hyperlaxité ligamentaires marquées.

En réalité, si tel est l'aspect typique, il faut savoir que des formes frustes ou incomplètes sont nombreuses, que chez les sujets de constitution pycnique l'anomalie est moins évidente. Aussi, devant le moindre aspect dysharmonieux, disproportionné, faut-il rechercher d'autres manifestations de la maladie.

LES ANOMALIES OCULAIRES

Elles sont extrêmement fréquentes : 50 à 70 % des cas, mais non spécifiques.

Souvent l'ophtalmologiste sera consulté le premier en raison d'une mauvaise acuité visuelle : myopie, hypermétropie, astigmatisme, alors que des signes morphologiques, visibles dès les premiers jours de la vie, n'ont pas retenu l'attention, voire ont fait l'admiration de la mère devant son nourrisson si fin et si gracile.

Le trouble essentiel est une malposition des cristallins, due à un support ligamentaire defectueux, soit une ectopie des cristallins, soit une luxation véritable avec son risque de complication majeure : le glaucome. Le cristallin est non seulement mal placé mais parfois mal formé avec encoches périphériques, colobomes unique ou multiples, et surtout sphérophakie.

A côté de ces anomalies, il faut connaître les lésions de l'iris avec myosis, colobomes, hétérochromies et aniridies, voir une atteinte de l'angle irido-cornéen avec altération des ligaments pectinés et procès ciliaires. Ces lésions de la chorio-rétine apparaissent souvent plus tard et peuvent se compliquer d'un décollement rétinien. Enfin un aspect de rétinite pigmentaire peut se rencontrer comme dans toutes les affections génétiques.

Il est bien évident que la principale préoccupation devant ces anomalies, reste la survenue, toujours possible, d'un glaucome en cas de luxation des cristallins.

LES ANOMALIES CARDIO-VASCULAIRES

On les trouve très souvent. Environ dans 40 à 60 % des cas. Leur fréquence et leur gravité habituelle augmentent souvent avec l'âge. La multiplicité des aspects trouvés se rattache à la lésion élémentaire : une anomalie congénitale de la texture de la paroi artérielle. L'histologie montre qu'il s'agit d'une rupture des fibres élastiques éparses et fragmentées au sein du tissu conjonctif. Cette « abiotrophie » intéresse évidemment les artères proximales, là où prédomine le tissu élastique, et en particulier la média, tissu élastique par excellence, aboutissant à une média-nécrose avec deux grands types lésionnels : l'anévrysme par distension et l'anévrysme disséquant.

1) Les lésions aortiques

Elles sont en tête de toutes les *lésions vasculaires,* et plus spécialement intéressent la portion initiale de l'aorte.

— Anévrysme fusiforme, siégeant sur la partie ascendante de la crosse avec un siège préférentiel au niveau du sinus de Valsalva. La symptomatologie clinique est banale, minime, voire absente. A l'écran ou à l'angiographie, on peut constater l'image caractéristique du « bulbe d'oignon ». Mais le plus souvent, ce n'est qu'après sa rupture dans les cavités droites ou dans l'artère pulmonaire que l'anévrysme sera soupçonné ou diagnostiqué.

— L'anévrysme disséquant, isolé ou associé à une dilatation aortique, donne le tableau de toutes les dissections quelle qu'en soit la cause. La maladie de Marifan serait en cause dans 17 % des cas d'anévrysmes disséquants découverts avant l'âge de quarante ans. Il n'en diffère que par le jeune âge des sujets qu'il frappe, l'absence habituelle d'hypertension artérielle, l'absence de calcifications pariétales du vaisseau.

Spécialement fréquent à l'origine de l'aorte, il peut s'étendre à l'aorte thoracique descendante et à l'aorte abdominale, voire aux iliaques primitives et aux gros vaisseaux de la base du cou.

L'évolution se fait le plus souvent vers la rupture, rapidement mortelle, ou, comme le signale le Docteur Mouquin, vers une insuffisance cardiaque donnant un tableau d'anévrysme disséquant chronique.

— L'insuffisance aortique est fréquente, soit par dilatation simple de l'anneau, soit par distension de l'anneau, due à l'irruption du sang de l'anévrysme. Elle peut faire croire à tort, chez un sujet jeune encore, à l'existence d'un cœur rhumatismal.

— L'artère pulmonaire peut être intéressée par la maladie, et être le siège d'un anévrysme fusiforme, d'un anévrysme disséquant. Ailleurs, il peut s'agir d'une grosse artère pulmonaire isolée.

— Le système veineux peut également être atteint avec varices volumineuses, ulcères variqueux fréquents.

2) Les lésions endocardiques

Elles sont moins fréquentes.

Epaississements ou nodosités des rebords valvulaires, perforations ou déchirures des valves, rendent compte d'une insuffisance mitrale, d'une insuffisance des sigmoïdes aortiques ou des valves tricuspides.

3) Les lésions myocardiques

Elles sont rares.

« Cœur arachnodactylique », cardiomégalie familiale, troubles électriques isolés ont été décrits comme signes intégrants de la maladie.

* *

A côté de ce groupe, le plus important, d'atteintes cardio-vasculaires, toutes en rapport avec les altérations du tissu de soutien, faisant partie intégrante de la maladie, des malformations congénitales cardio-vasculaires les plus diverses ont été détectées avec une fréquence variable au cours de la maladie de Marfan, qu'il s'agisse de coarctation, d'hypoplasie aortique, de canal artériel, de communication interventriculaire, de tétralogie de Fallot, éventualités rares, ou de communications inter-auriculaires, un peu plus fréquentes ; ces malformations n'ont la valeur que de simples associations ; il est difficile de les intégrer dans le cadre de la maladie.

Enfin, il ne faut pas méconnaître la possibilité de manifestations cardio-vasculaires à type de dyspnée, tachycardie, souffles cardiaques, qui ne sont pas imputables à une anomalie cardio-vasculaire propre, mais à un retentissement cardio-vasculaire des déformations thoraciques.

Outre cette triade classique d'anomalies morphologiques, oculaires et cardio-vasculaires, il faut ajouter les manifestations cutanées assez constantes à types d'hyperélasticité cutanée, des manifestations pulmonaires (kystes aériens congénitaux des poumons, pneumothorax récidivants) des manifestations digestives diverses (hernies digestives, perforations du grêle spontanées, polykystoses rénales).

MALADIE DE MARFAN, MALADIE DU SYSTEME CONJONCTIF

Quel que soit le mécanisme à l'origine des diverses lésions observées, seule une *atteinte du système conjonctif* explique les manifestations cliniques de la maladie.

— L'atteinte des tissus de soutien explique l'hypotonie musculaire et l'hyperlaxité ligamentaire.

— Elle rend compte également des modifications vasculaires : on comprend en particulier que l'atteinte de la média des gros vaisseaux où les lames élastiques sont rompues, désorganisées, et la moindre résistance qui en découle, puissent rester longtemps latentes, et que les anévrysmes s'observent avec prédilection au niveau des zones vasculaires soumises au régime de pressions les plus élevées.

— Pour expliquer les anomalies oculaires, en particulier l'ectopie du cristallin, organe d'origine ectodermique, on invoque soit une atteinte vasculaire péricristallinienne, comme l'ont suggéré WEWE et J. MAAN, soit plus volontiers, comme DE SÈZE et RYCKEWAERT l'on souligné, une lésion portant sur l'appareil suspenseur ou zonule dont l'origine mésodermique est sinon établie, du moins admise par beaucoup d'auteurs.

— Enfin, comment expliquer ce trait essentiel de l'affection : la dolichosténomélie ? En 1902, MERY et BABONNEI publient un cas de déformation congénitale des quatre membres et attribuent ces troubles de la croissance osseuse à une épaisseur exagérée des cartilages de conjugaison encore appelée hyperchondroplasie. Plus récemment, on a invoqué une anomalie du périoste, membrane fibro-élastique, qui normalement s'opposerait à l'allongement exagéré des os. C'est à MAC KUSIK que nous devons cette théorie. L'auteur pense que l'on peut incriminer une anomalie congénitale du périoste en s'appuyant sur l'expérience d'OLLIER : si on enlève une bande circulaire de périoste sur l'os en période de croissance, celui-ci s'allonge plus que l'os symétrique, témoin revêtu de tout son périoste ; en outre, l'étale-

ment de l'activité périostique sur une plus grande surface osseuse, puisqu'il y a accroissement en longueur, expliquerait la minceur des os dans le Marfan.

En réalité, cet allongement excessif est peut-être en rapport avec le trouble encore imprécis du métabolisme des chondroïtine-sulfates au niveau de la substance fondamentale.

Au total, cette riche symptomatologie clinique, à caractère familial, est le prototype de ce que Mac Kusik définit comme « un désordre héréditaire du tissu conjonctif » — dénomination sous laquelle il regroupe, dans son remarquable ouvrage, des dystrophies mésodermiques congénitales allant de l'*ostéogenis imperfecta* à l'alcaptonurie, au syndrome d'Ehlers Danlos, au pseudo-xanthome élastique, à la fibrodysplasie ossifiante progressive, aux diverses mucopoly-saccharidoses et à une affection connue plus récemment et cliniquement assez voisine de la maladie de Marfan : l'homocystinurie.

— Cette affection décrite par Field en 1962, mérite ici une place toute particulière par la similitude qu'elle présente sur le plan clinique avec la maladie de Marfan. C'est une maladie familiale, caractérisée par une morphologie longiligne, des cheveux blonds, des pommettes rouges, des anomalies squelettiques (*genu valgum*, pieds creux, thorax en entonnoir), une démarche « à la Charlot », une luxation des cristallins comme dans la maladie des Marfan, ainsi qu'une atteinte vasculaire, mais différente : il s'agit cette fois de thrombose artérielle et veineuse, grevant le pronostic vital.

— La débilité mentale est inconstante dans une même fratrie. La fréquence des convulsions et signes neurologiques est diversement appréciée.

La similitude entre ces deux affections est telle que de nombreux auteurs américains se sont demandés si un certain nombre de patients étiquetés « Marfan » n'étaient pas en fait des homocystinuries. A ce point il serait intéressant de revoir des malades ayant échappé au médecin consultant depuis plusieurs années, et à nouveau poser le problème.

Quelles que soient les manifestations cliniques, observées au cours de ces diverses dystrophies mésodermiques, la recherche d'anomalies biochimiques s'est intensifiée ces dernières années, dans le but de trouver un test de laboratoire pour établir scientifiquement un diagnostic, et d'autre part, pour tenter une approche de l'étiopathogénie.

Les manifestations cliniques ont suggéré la possibilité d'un trouble du tissu conjonctif et ont conduit à rechercher l'existence d'un métabolite anormal, ou l'absence d'un métabolite indispensable — ano-

malie qui serait responsable de la dysplasie et qui serait le témoin d'une erreur innée du métabolisme du tissu conjonctif. Certaines affections sont aujourd'hui bien connues.

• Dans la maladie de Hurler, les recherches biochimiques modernes ont mis en évidence une accumulation de mucopolysaccharides non seulement dans le tissu conjonctif, mais également dans les viscères et en particulier dans le foie. Dans le cerveau, on retrouve une surcharge cellulaire considérée comme de nature glycolipidique.

Les travaux récents de Brante et Brishton ont insisté sur un constituant glycoprotéique particulier, l'hexosamine, présent en abondance à la fois dans les mucopolysaccharides sulfatés des viscères et dans la substance cérébrale.

Dans les urines, enfin, on retrouve une élimination très élevée de mucopolysaccharides sulfatés.

• *L'étude d'une autre affection, l'*homocystinurie, a mis en évidence qu'il s'agissait d'une maladie métabolique par déficit enzymatique en cystathionine-synthétase.

Le diagnostic de la maladie est porté sur la réaction de Brand au nitroprussiate et sur la chromatographie des aminés urinaires révélant une tache d'homocystine ; celle-ci pourrait être confondue avec une tache de cystine, mais on ne retrouve pas ici l'élimination importante comme dans la cystinurie, de lysine, arginine et ornithine.

• Dans le syndrome de Marfan, le mécanisme par lequel le défaut génétique prédispose anatomiquement ou biochimiquement à une dysplasie du tissu conjonctif n'est pas encore clairement ni pleinement élucidé. Où le situe la lésion primaire ?

Bean, Francalancia, Bacchus, Le Kieffre et François, Meyer et ses collaborateurs, Sjoerdsma, Mac Kusick ont émis plusieurs théories à la suite de la découverte de diverses anomalies biochimiques.

Maladie de Marfan, une maladie collagène ?

On expliquerait ainsi à la fois des lésions vasculaires et l'atteinte du ligament suspenseur du cristallin. Sjoerdsma a étayé cette théorie par la constatation de l'augmentation de l'hydroxyproline urinaire.

Or, il semble bien qu'il ait été montré par les travaux de Jasin et de ses collaborateurs, de Dull et de ses collaborateurs, que l'augmentation de l'hydroxyproline urinaire se rencontre quand il existe une altération de la substance fondamentale du tissu conjonctif.

Mais ce fait n'a pas été signalé par d'autres auteurs.

Maladie de Marfan, une atteinte primitive des fibres élastiques ?

En 1958, Bacchus signale l'abaissement du taux des mucoprotéines dans le sang des six sujets d'une même famille atteinte de maladie de Marfan. Et l'on sait que les fibres élastiques sont en partie composées de mucoprotéines.

Plus tard, il confirme ses données, suggérant même la possibilité d'un test biologique diagnostique dans les cas douteux.

Dans cette même étude, Bacchus et d'autres auteurs, en particulier Brante, Francalancia et Meyer, concluent également à une augmentation du taux de mucopolysaccharides acides sériques qui serait spécifiquement élevé dans la maladie de Marfan, et surtout dans la maladie de Hurler.

Mais en 1961, une enquête de Leeming et de Mac Kusick, chez 46 malades atteints de Marfan, ne confirme pas ces observations. Non seulement le taux des séro-mucoïdes chez les patients atteints de Marfan ne diffère pas de façon significative de celui des sujets normaux pris comme témoins, mais ce taux tend à être légèrement supérieur chez les sujets malades, contrairement aux résultats donnés par Bacchus.

Ces divers résultats restent souvent contestés.

— Une enquête récente sur une famille de vingt membres, à propos d'un nourrisson atteint de maladie de Marfan typique, a permis de dépister douze membres atteints à des degrés très divers par la maladie, sans que le diagnostic ait jamais été fait pour l'un d'eux auparavant. Chez ces vingt patients, aucune anomalie ne portant ni sur les mucoprotéines du sang ni sur l'excrétion de l'hydroxyproline urinaire n'a été décelée.

Toutefois, une cystinurie inattendue fut trouvée chez deux sujets dont l'un était atteint vraisemblablement de maladie de Marfan.

Le trouble essentiel reste donc à découvrir.

Dans cette recherche, on peut espérer des progrès, grâce aux tentatives récentes de reproduction de la maladie chez les rongeurs. En effet, en nourrissant de jeunes rats avec 50 % de la ration alimentaire constituée de graines de *lathyrus odoratus*, on réalise une maladie expérimentale, l'ostéolathyrisme, qui associe dans sa forme chronique des modifications des extrémités avec incurvations diaphysaires, une cyphoscoliose et des anévrysmes disséquants. Le composé chimique responsable de ces symptômes est un dérivé, acétique ou proprionique, de l'aminonitrile avec lequel on obtient les mêmes modifications, assez évocatrices de la maladie de Marfan.

En injectant de l'aminonitrile à la lapine restante, GRAETHER et BURLAN créent chez les fœtus des anomalies des tissus uvéaux antérieurs, qui rappellent celles observées chez l'homme au niveau de l'angle irido-cornéen. Quelques auteurs pensent que l'aminonitrile modifie le métabolisme des mucopolysaccharides, en particulier, il favorise une diminution de la synthèse enzymatique de l'hexosamine au niveau de la plaque épiphysaire. Il s'agit là d'une reproduction expérimentale de la maladie voisine de celle de l'homme.

TRAVAUX PERSONNELS

Ce travail comporte :

— *Une étude clinique* d'une forme typique, complète de la maladie de Marfan, avec une particularité : une cardiopathie valvulaire.

— *Une étude biochimique* des glycoprotéines du plasma sanguin.

ETUDE CLINIQUE

Nous rapportons ici le cas d'une fillette de dix ans, Elizabeth H..., admise dans le Service de Monsieur le Professeur SERINGE, à l'Hôpital des Enfants-Malades, en janvier 1966, pour bilan d'une maladie de Marfan (dossier n° 15.587).

1) ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Ligne paternelle :

Très peu de renseignements.

– Père : vingt-sept ans à la naissance de l'enfant, d'origine israélite, parti depuis plusieurs années. Selon la mère, il ne présentait aucune anomalie particulière.

— L'ascendance paternelle est inconnue.

Ligne maternelle :

— Mère : vingt-cinq ans à la naissance de l'enfant.
Petite taille : 1,58 m. Les membres paraissent « longs » pour la taille globale.
Oreilles de taille normale.
Yeux normaux.
Pas d'hyperlaxité ligamentaire.
N'a jamais subi d'examen cardiaque.
Dès l'âge de huit ans, traitée pour une scoliose très importante à concavité gauche.

Corsets plâtrés. Séjour à Berck.
Pas de tuberculose.
La scoliose s'est stabilisée vers l'âge de douze-treize ans.
Actuellement, déformation thoracique séquellaire très marquée.

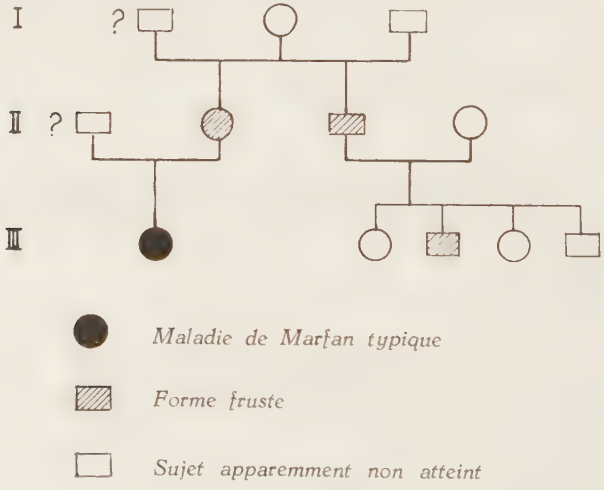
— Grand-père : inconnu.

— Grand-mère : rien à signaler.

— Fratrie : un demi-frère. D'aspect longiligne : 1,78 m. Malgré cette taille normale, allongement et étroitesse de la morphologie générale. Peu de renseignements. Aurait fait son service militaire et la guerre d'Indochine. Dans sa descendance, quatre enfants, dont l'un, Richard, ressemble étrangement à notre petite malade.

— Richard, cousin d'Elizabeth, quatorze ans.
Aspect longiligne, très maigre.
Pannicule adipeux pratiquement inexistant.
Le visage est étroit et fin. Les yeux enfoncés dans les orbites. Les membres attirent l'attention par leur longueur anormale, surtout marquée au niveau des extrémités, doigts et orteils effilés, décharnés avec hyperlaxité ligamentaire nette.
N'aurait pas de scoliose.
Anomalie oculaire non définie avec mydriase +++.
Sur le plan cardiaque aucun renseignement.

(Il ne nous a malheureusement pas été possible d'examiner cet enfant. Ces renseignements sommaires nous ont été donnés par la famille.)



— Fratrie : O. Il s'agit d'une enfant unique.

2) Antécédents personnels

Première grossesse :

Normale.

— A signaler pendant le premier mois de grossesse un vaccin antivariolique.
— Pas de thérapeutique hormonale.
— Pas d'hypertension artérielle, pas d'albuminurie.

Accouchement :

A terme, facile ; présentation céphalique.
Cri immédiat.
Pas de cyanose ; pas de réanimation.
Pas d'ictère néo-natal.
— Poids de naissance : 3.070 kg.
— Taille : 48 cm.

Allaitement :

Maternel pendant deux mois ; puis artificiel + vitaminothérapie.
Développement psycho-moteur :
— léger retard, comparativement aux enfants de même âge que pouvait voir la mère.
— Parle vers dix-huit mois.
— Marche seule à dix-neuf mois.

Vaccinations :

— B.C.G. à trois mois ; contrôle cuti : positive.
— V.A.V. : octobre 1961 : résultat négatif ; décembre 1965 : résultat positif.
— D.T. Coq. : 1959-1960.
— Anti-polio injectable : 1962-1963.
— Maladies infectieuses infantiles : rougeole, rubéole, oreillons sans complication.

3) Antécédents pathologiques

En dehors des manifestations propres du Marfan :
— angines fréquentes ;
— appendicectomie à sept ans.

Mode de vie :

L'enfant vit seule à Paris avec sa mère.
Chaque année deux mois de vacances : mer, montagne.
Suit une scolarité à peu près régulière.
Actuellement dix ans, classe de neuvième.
A appris à lire à sept ans, dès qu'elle a porté des lunettes.

Histoire de la maladie

Le diagnostic de maladie de Marfan est évoqué dans les premiers mois de la vie. Dès la naissance, l'enfant a un aspect gracile avec des membres longs et effilés.

C'est surtout un regard fixe, des yeux enfoncés dans les orbites qui attirent l'attention de la mère. L'enfant cligne les paupières, réagit à la lumière mais ne suit pas les objets du regard.

A sept mois, le diagnostic est évoqué à la consultation d'ophtalmologie de l'Hôpital Cochin.

A l'âge de deux ans, l'enfant est adressée en consultation de cardiologie (Docteur NOUAILLE) pour « cyanose généralisée » lors des colères.

L'auscultation cardiaque révèle l'existence d'un souffle systolique à maximum apexien, irradiant dans toute l'aire précordiale piaulant par intermittence.

La radiographie thoracique est normale.

L'électrocardiogramme traduit des troubles de repolarisation dans les précordiales gauches.

TABLEAU I : *Développement staturo-pondéral*

Age	Taille		Poids		Moyenne pour la taille (en kg)	Moyenne pour le poids (en cm)
	Moyenne pour l'âge	Elizabeth		Moyenne pour l'âge		
Naissance	50,5	48	3.070	3.400	3.200	
1 mois	54,5	52		4.400	3.800	
2 m ½	59	58		5.400	5.100	
4 m	62,5	62,5		6.400	6.400	
5 m	64,3	65,5		7.	7.200	
6 m	66,2	68		7.400	7.800	
2 ans ½	89	96	13.400	12.600	14.300	93
3 ans	93,2	100	15.350	13.500	15.300	100,5
5 ans ½	110,3	116	17.800	18.300	20.	108,5
5 ans 3/4		117	18.		20.500	110
6 ans	113	118	18.600	19.	21.000	112
6 ans 1/4		121	18.		22.	110
10 ans	134,6	143	26.800	28.600	34.500	130,5

10 ans	Elizabeth	Valeur moyenne
Périmètre crânien	55	52,6
Périmètre thorax	62	63,5
Envergure	146	133,7
SS/SI	0,85	1,01

Au total, cardiopathie non précisée, bien tolérée.

Six mois plus tard, l'auscultation cardiaque reste inchangée :

— En scopie : volume cardiaque un peu augmenté avec aspect inhabituel du bord gauche, saillant dans son segment inférieur. Les poumons sont normaux

Le tracé électrique est modifié : l'axe Q.R.S. a tourné vers la gauche de + 30° à + 60° avec accentuation des troubles de la repolarisation.

Par ailleurs, devant l'existence d'un épisode fébrile avec révulsion des yeux et troubles respiratoires, un électroencéphalogramme est demandé : tracé subnormal, rythme de base un peu désorganisé pour l'âge, ne contenant aucun critère de comitialité ni activité paroxystique, ni signe en foyer.

PREMIERE HOSPITALISATION

A l'âge de trois ans, l'enfant est hospitalisée dans le Service du Docteur Nouailles.

Trois ans :	*Normale :* quatre ans :
— taille : 1,00 m	— taille : 1,00 m
— poids : 15,350 kg	— poids : 15,400 kg

L'aspect morphologique est caractéristique d'une maladie de Marfan.

Aspect longiligne des membres supérieurs et inférieurs avec extrémités longues et effilées.

Hyperlaxité ligamentaire.

Déformation thoracique prédominant à gauche dans l'aire précordiale.

Pas de scoliose.

Dolicocéphalie avec yeux enfoncés dans les orbites.

Rétrognathisme.

Sclérotiques bleutées.

Petite hernie ombilicale.

Examen ophtalmologique :

La mydriase ne peut être obtenue.

Ectopie cristallinienne à peu près certaine.

Pupilles ovalaires.

L'examen du fond d'œil droit et gauche vu avec + 7 ne montre pas de choriorétinite.

Examen cardio-vasculaire :

Artères fémorales battantes.

T.A. maximum 10.

Auscultation cardiaque : souffle à renforcement télésystolique, maximum à la partie interne du quatrième E.I.G., souvent piaulant, extrêmement variable dans son intensité et dans son timbre ; les bruits sont normaux.

Scopie : cœur de volume sensiblement normal ; silhouette normale ; aorte à gauche.

E.C.G. : aspect inchangé.

Les troubles de repolarisation persistent.

Au total : après cette première hospitalisation, on pose avec certitude le diagnostic de maladie de Marfan avec anomalies oculaires et anomalie cardiaque composée :

— souffle systolique fort, piaulant, souvent variable, dont l'organicité n'est pas certaine ;

— anomalies de la repolarisation sur les précordiales gauches.

Rien ne permet de rattacher ces troubles à un défaut septal. Les signes électriques sont peut-être (comme dans le Friedreich) à rattacher à un état musculaire ou conjonctif du cœur, propre à la maladie de Marfan.

Cardiopathie toujours bien tolérée.

Dès lors, la jeune Elizabeth est suivie en consultation.

Surveillance régulière.

Elle mène une vie normale, joue, fait du sport.

En particulier, pas de dyspnée, pas de cyanose.

Seule l'anomalie oculaire entrave la scolarité débutante.

A l'âge de cinq ans et demi, on note l'apparition d'une petite saillie à la partie supérieure de l'arc inférieur du bord gauche du cœur, non remarquée précédemment.

DEUXIEME HOSPITALISATION

L'enfant est hospitalisée une seconde fois pour un nouveau bilan.

Cinq ans neuf mois :

— poids : 18 kg

— taille : 1,17 m

L'aspect morphologique est caractéristique : la déformation thoracique s'est d'autant plus accentuée que l'on constate cliniquement une discrète scoliose débutante à concavité gauche.

Les radiographies squelettiques confirment cette scoliose avec gracilité des os et des extrémités, en particulier les dernières phalanges.

Bilan oculaire (Docteur Forest) :

Iridodonésis bilatéral.

Après dilatation : les cristallins sont complètement luxés, situés en arrière de l'iris, à la partie déclive de l'œil.

Aspect rétinien normal.

Bilan cardio-vasculaire :

Auscultation cardiaque : souffle holosystolique assez intense à maximum apexien irradiant vers l'aisselle et un peu dans le dos.

B_2 accentué au troisième E.I.G.

Diastole libre.

La radiographie thoracique confirme un volume cardiaque normal avec persistance d'une saillie à la partie supérieure de l'arc inférieur gauche apparue les mois précédents.

La scopie montre le caractère expansif systolique de cette saillie, nettement visible en position O.A.G. La partie basse du contour antérieur de l'aorte paraît également battante.

— Vascularisation pulmonaire normale.

L'opacification barytée ne révèle rien.

Au terme de ce deuxième bilan, on conclut à une maladie de Marfan avec morphologie caractéristique, anomalies oculaires typiques et manifestations cardiologiques évolutives : le souffle systolique s'est intensifié et allongé depuis 1959.

L'électrocardiogramme est maintenant sensiblement normal. Par contre, l'apparition d'une saillie du bord gauche expansive soulève l'hypothèse d'une ectasie vasculaire : ectasie de l'artère pulmonaire ou de l'aorte ? et pose l'indication d'une angiocardiographie.

TROISIEME HOSPITALISATION

Quelques mois plus tard, l'enfant est admise une troisième fois, après un malaise.

Alors que l'enfant jouait tranquillement, brutalement, pâleur livide, puis le visage et les mains se cyanosent ; les yeux sont révulsés.

Pas de perte de connaissance.

Pas de mouvements convulsifs.

Pas de troubles sphinctériens.

Durée totale du malaise : sept minutes ; élévation thermique à 39°.

L'enfant est hospitalisée.

Six ans trois mois :

— poids : 18 kg

— taille : 1,21 m

La croissance est accélérée : 7 cm de plus qu'un enfant de son âge. Pour cette taille, devrait peser 22,500 kg.

L'électroencéphalogramme montre un tracé subnormal :

— activité de fond un peu irrégulière, ondes thêta temporales gauches en bouffées ; lors de l'hyperpnée, absence d'images paroxystiques ; les stimulations lumineuses intermittentes sont sans effet.

Sur le plan cardiaque, l'association d'un souffle holosystolique à maximum apexien, d'intensité moyenne 4/6 et d'un dédoublement du deuxième bruit dans la région endoapexienne évoquent une malformation mitrale, sans signes électriques de surcharge ventriculaire.

L'image ectasique vasculaire est mal définie et on pose une seconde fois l'indication d'un angiocinéma et d'un cathétérisme. Ces examens sont refusés par la famille.

La surveillance de l'enfant est interrompue jusqu'à l'hospitalisation dans le Service du Docteur Seringe, en janvier 1966.

QUATRIEME HOSPITALISATION

Le 26 janvier 1966, la jeune Elizabeth, âgée de dix ans, est admise dans le Service du Professeur SERINGE pour un bilan clinique et biochimique (dossier n° 15.787).

D'emblée, on est frappé par l'aspect particulier et très évocateur de cette fillette. Un rapide coup d'œil suffit à lui seul à poser le diagnostic de maladie de Marfan.

La silhouette est allongée et étroite.

Ce qui frappe surtout, c'est son aspect disproportionné.

Les membres sont trop longs et graciles. L'allongement prédomine particulièrement au niveau des extrémités décharnées, les orteils et les doigts sont effilés, très fins, en baguette, non rétractés, en « fausses pattes d'araignée ».

— Aux mains, le médius est le plus long, beaucoup plus long que le métacarpien correspondant. Cliniquement, 98-50. Radiologiquement, 86-60. L'allongement des doigts est rectiligne, avec disparition des bourrelets articulaires.

Aux pieds : le gros orteil est particulièrement allongé. Premier orteil : 62 mm. Deuxième orteil : 52 mm. La voûte plantaire est discrètement affaissée. La saillie calcanéenne postérieure est peu marquée ; par contre, de façon bilatérale, la malléole externe est anormalement saillante.

Le corps est étroit, exagérant d'autant plus l'aspect de dolichosténomélie avec arachnodactylie.

La tête est aussi très particulière :

— crâne dolichocéphale :

— visage étroit et triangulaire emmanché d'un long cou :

- le menton est peu développé :

les yeux sont profondément enfoncés dans les orbites avec discret aspect disproportionné antimongoloïde :

- - les sclérotiques sont bleutées :

- les oreilles ont une implantation normale mais sont asymétriques dans leur taille : 60 et 54 mm :

— la voûte palatine est ogivale.

Le thorax est très déformé, asymétrique :

- - de face, la dépression sternale médiane est à peine accusée avec hémithorax gauche saillant dans l'aire précordiale :

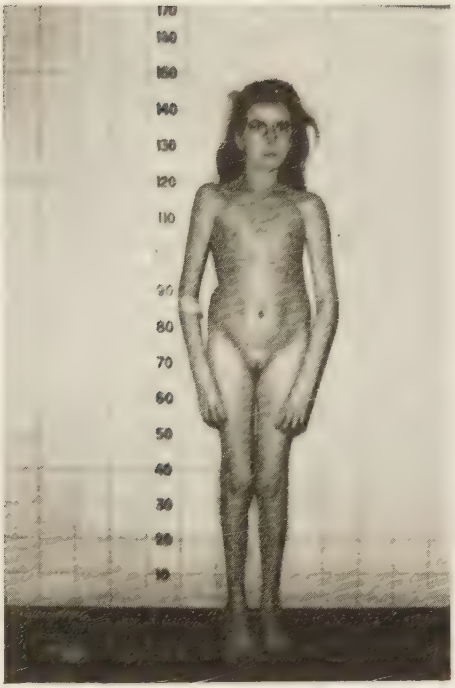
— de dos, une importante scoliose à concavité gauche corrigée partiellement en décubitus, avec gibbosité gauche et décollement des omoplates prédominant à droite.

La musculature est pauvre et hypotonique.

La couche graisseuse sous-cutanée est presque inexistante.

La musculature abdominale est peu développée avec aspect distendu, mais le tissu cellulaire sous-cutané y est plus important.

Pas de hernie pariétale ni synoviale.


170
160
150
140
130
120
110
90
80
70
60
50
40
30
20
10

150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

Age = 10 ans	Eliz. H... - Marfan	Valeur moyenne pour un âge de 10 ans
Taille	143	134,6
Poids	26.800	28.800
Envergure	146	133,7
Périmètre thoracique	62 Antéro-post Dt : 15 Antéro-post Gche : 11	63,5
Périmètre crânien	55	52,6
Rapport PT/PC	1,13	1,20
Segment supérieur	66	67,8
Segment inférieur	77	66,8
Rapport SI/SS	1,16	0,99
Rapport SS/SI	0,85	1,01
Oreilles	60 mm et 54 mm	
Orteils	1er orteil : 62 mm - 2ème orteil : 52 mm	
Index métacarpien	Droite : 10,5 Gauche : 10,6	9,4
Rapport médius / métacarpien	cliniquement 98/50 = 1,96 radiologiquement 86/60 = 1,43	
Rapport main / taille	12 %	11 %
Rapport pied / taille	14,6 % chaussures 33	15 %
Rapport DA/DC	1,30	1,33

TABLEAU II :
Etude biométrique

NOM : H... Elizabeth
Date de l'examen : 26 Janvier 1966

Date de naissance : 28.XII.1955
Age chronologique : 10 ans
Pouls : 90
Température : 37°1
T.A. : 10 ½ - 6

Diagnostic : Maladie de Marfan

TABLEAU III :
Fiche morphologique

	Mensurations du malade	Pourcentages %		Moyenne pour la taille	Moye pour
Croissance	10 ans	Taille	Age	11, ½	10 a
- Taille	143		+ 7	142,9	133,8
Etat de Nutrition					
- Poids	26,800	- 24	-8,2	35.200	29.2
- Pannicule adipeux					
Morphologie et Maturation					
- Segment inférieur (I)	77			72	66,8
- Segment supérieur (S)	66			71,5	67,8
- Rapport I/S	1,16	+ 16	+17	1	0,9
- Diamètre bi-acromial (DA)	30				
- Diamètre bi-crête (DC)	23				
- Rapport DA/DC	1,30	-1,14	-2,25	1,31	1,3
- Périmètre thoracique (PT)	62	- 8		67,5	63,5
- Périmètre crânien (PC)	55	+ 4		53	52,6
- Rapport PT/PC	1,13	- 11	-5,4	1,27	1,2
- Périmètre abdominal (PA)				58	55,5

Pilosité pubienne : 0 Seins : 0 Règles : 0

L'examen viscéral montre :

— un foie de volume normal ;

— la rate n'est pas perçue.

L'hyperlaxité ligamentaire et l'hypermobilité articulaire se retrouvent pour tous les articles, à l'exception des coudes. En effet, l'extension de l'avant-bras est limitée à droite à 150° et à gauche à 170° (amélioration depuis rééducation).

On la retrouve particulièrement nette aux articulations distales.

L'attitude des genoux est normale. Pas de genu valgum, ni de genu recurvatum ; aucune luxation ni subluxation n'a été notée.

- Examen cutané :

L'enfant est examinée par le Docteur Pringuet.

Les téguments sont minces. Pas de *cutis hyperelastica.*

Pas de vergetures.

Cliniquement, la peau a une consistance normale.

Les muqueuses sont normales.

Pas d'anomalies des phanères.

Le Docteur Watchi fait un prélèvement d'un lambeau cutané à la face interne du bras.

Histologiquement, la peau apparaît normale. La coloration des fibres élastiques ne montre aucune anomalie évidente. *En conclusion :* peau normale.

- Examen ophtalmologique :

L'enfant est examinée par Monsieur le Professeur Aron.

Pour cette première consultation, la dilatation préalable n'a pas été faite.

Acuité visuelle : 6/10e œil droit ; 5/10e œil gauche avec verres correcteurs. Lit les caractères n° 3 de l'échelle Parinot.

La taille des yeux est normale.

Iridonésis évident bilatéral.

Les pupilles sont petites et centrales, réagissent à la lumière.

La motricité des yeux est normale.

L'examen à la lampe à fente montre une atrophie diffuse du stroma irien avec disparition de tous les reliefs habituels ; pas de cristallin dans l'aire pupillaire non dilatée.

Le tonus oculaire à la planation : 15 ; vérifié au tonomètre de Schiotz : 15 ; soit une tension oculaire normale.

Quelques jours plus tard, l'enfant est revue par le Docteur Aron. Malgré une préparation par le mydriaticum (une goutte dans chaque œil la veille de l'examen et toutes les demi-heures, quatre heures avant l'examen), la dilatation reste encore imparfaite.

L'examen précise que le vitré ne fait pas saillie dans la chambre antérieure et surtout confirme la luxation vraie, bilatérale, des cristallins dans la région antéro-inférieure.

L'examen du fond d'œil, à droite et à gauche, montre : un aspect très pigmenté de la rétine avec une pupille normale, non excavée.

— *En conclusion :* sur le plan oculaire, il s'agit d'une maladie de Marfan tout à fait caractéristique.

La luxation des cristallins, complète, en la chambre antérieure témoigne d'un processus évolué majeur.

— Aucun signe d'hypertension oculaire actuellement.

— Une surveillance oculaire s'impose tous les six mois, et il faudrait envisager une intervention sur les cristallins si le tonus oculaire s'élevait.

• Examen cardio-vasculaire :

L'enfant est examinée par le Docteur Corone et le Docteur Guérin.

Cliniquement :

— Les artères sont souples et battantes, perçues à tous les niveaux, égales et symétriques, en particulier les artères fémorales battantes. Aorte abdominale très latéralisée.

— Voussure de l'hémithorax dans la région cardiaque. Pas de frémissement.

— L'auscultation révèle un souffle systolique apexo-axillaire d'intensité marquée, en jet de vapeur bien net, fixe dans ses caractères, non influencé par la respiration ou l'attitude.

Electrocardiogramme :

Il est pratiquement normal.

— Onde P un peu large.

— Axe normal à + 30°.

— Hypertrophie auriculaire droite en V_1.

Radiographie thoracique :

Elle montre un cœur de volume normal ; surtout, on ne retrouve pas la saillie évoquée lors des précédentes hospitalisations.

Radioscopie :

Cœur de volume normal. La saillie expansive de la partie haute du bord gauche correspond à l'auricule dont on voit nettement la pointe.

Après ingestion d'une bouchée de baryte, la branche gauche de l'artère pulmonaire est nettement séparée de l'ombre cardiaque.

Au total :

Insuffisance mitrale certaine, vraisemblablement congénitale. Bien tolérée actuellement, les signes actuels sont témoins d'une petite fuite mitrale :

— soit par distension de l'anneau mitral ;

— soit par insuffisance des valves ou des cordages.

Le Docteur Corone et le Docteur Guérin éliminent formellement la possibilité d'une ectasie de l'artère pulmonaire actuellement.

Une surveillance cardiologique s'impose néanmoins, cette enfant étant menacée d'évoluer vers une asystolie.

D'autre part, il faut toujours craindre la possibilité de constitution d'un anévrysme.

• Examen radiologique :

Les radiographies ont été examinées par Monsieur le Professeur Lefèvre.

Les radiographies du squelette :

Elles confirment les données de l'examen clinique. Elles montrent, de toute évidence, un dolichomorphisme osseux avec allongement en progression de la racine des membres à leurs extrémités.

— La structure osseuse est modifiée, avec signes d'ostéoporose diffuse.

— Aspect cylindrique tubulaire des os longs, avec stries transversales.

— La corticale est amincie :
Rapport corticale/diaphyse = 0,44. *Normale* = 0,50 (partie moyenne du tibia).

— Index métacarpien : 10,6.

— Scoliose dorso-lombaire très marquée. Pas de spina bifida. Pas d'hémi-vertèbre.

— La radiographie du crâne : toits orbitaires plongeants ; sinus para-nasaux opaques.

A noter des images lacunaires d'empreintes vasculaires sur la table interne, assez banales.

Selle turcique normale.

La région cervico-occipitale est normale.

Pas d'allongement de l'apophyse odontoïde.

L'urographie intra-veineuse :

Elle montre, sur la radio sans préparation, la scoliose dorso-lombaire.

Après injection de 20 ml de produit opaque, une sécrétion rénale et une morphologie pyélocalicielle normales.

Cystographie normale.

Absence de reflux après miction.

• Examen orthopédique :

L'enfant était vue à la consultation du Docteur Iselin au début du mois de décembre, avant son hospitalisation. On notait alors une scoliose dorsale droite et lombaire gauche, avec double rotation.

— A droite : gibbosité dorsale de 15 mm.

— A gauche, gibbosité lombaire de 10 mm.

Inclinaison latérale peu accentuée.

Forte attitude hanchée.

Pas d'inégalité des membres inférieurs.

La correction clinique s'obtient correctement à plat ventre, épaule droite levée.

Deux mois plus tard, pendant son séjour à l'hôpital, on note que les courbures se sont accentuées, mais la réductibilité est toujours possible.

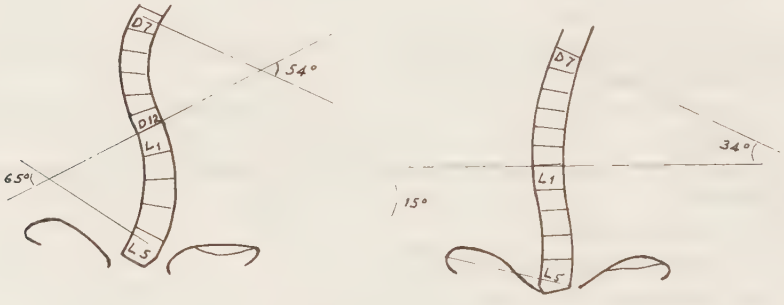
Le Docteur ISELIN pose l'indication impérative d'une détraction avec dérotation par une coquille plâtrée, type E.D.F., après étude des fonctions respiratoires.

L'examen spirographique est effectué au laboratoire du Professeur CARA.

Résultats : réduction d'environ 20 % de la capacité vitale, ainsi qu'un petit trouble de la dynamique respiratoire, qui semble surtout d'origine musculaire.

Il serait souhaitable d'améliorer cette dynamique expiratoire par une rééducation des muscles ventilatoires, en particulier des abdominaux, dans la mesure où cette rééducation peut être possible.

Ces résultats satisfaisants permettent la confection d'un plâtre E.D.F. au Centre Chirurgical des Enfants-Malades, le 14 mars 1966.



La radiographie de contrôle après confection du plâtre montre une double correction :

— gain de 20° sur la colonne dorsale ;

— gain de 45° sur la colonne lombaire.

Une surveillance radiologique régulière s'impose.

- EXAMEN PSYCHOLOGIQUE :

Il est fait par la psychologue du Service, Madame PLISSON.

Le Q.I. est à 84.

Age réel : dix ans.

Age mental : huit ans six mois.

L'examen conclut à un retard intellectuel simple, chez un enfant dont la scolarité a été entravée par des troubles visuels. L'enfant n'a appris à lire qu'à l'âge de sept ans, dès qu'elle a porté des verres correcteurs.

D'autre part, scolarité entravée par des hospitalisations répétées, des visites médicales fréquentes. Enfin, le comportement un peu infantile relève de l'éducation familiale.

L'électroencéphalogramme montre un tracé instable, un peu aigu, mais dépourvu d'anomalies caractérisées.

Tableau IV

	ENFANT	FAMILLE
Nom, prénom Age, sexe Lien de parenté avec le cas connu Mort en	H... Elizabeth 10 ans, fille	inconnue sauf mère 35 ans
Taille, poids	1,43 26.800	1,58
Doigts : anormalement longs et minces, taille du médius	+ Index métacarpien = 10,6 médius = 98 mm	- envergure supérieure à la taille
Crâne : dolichocéphalique	+	-
Face : étroite et allongée	+	-
Oreilles : anormalement longues longueur	non - asymétrie 60 et 54 mm	
Palais : en ogive	+	
Thorax	malformation - 1/2 thorax G bombé dans l'aire précordiale	voussure de l'hémi-thorax gauche
Poitrine excavée	±	
en carène	non	
Cyphoscoliose	double courbure dorso-lombaire - double gibbosité G +++	+++
Perte de la couche graisseuse sous-cutanée	+	±
Musculature : hypotonique	+	-
Hernies : lesquelles ?	non	non
Hypotonie ligamentaire Hypermobilité articulaire	++ ++ sauf coudes	±
Luxation des cristallins	+	-
Autres troubles oculaires : lesquels	sclérotiques bleutées	
Auscultation cardiaque anormale : par quoi ?	insuffisance mitrale vraisemblablement congénit.	?
Dilatation de l'aorte ascendante graphies - incidences	0	
Autres troubles cardiaques : lesquels ?	0	
Mort par maladie de coeur à quel âge ?	non	non
Kystes pulmonaires aériques autres anomalies UIV	0 Nle	
Hérédité	+	?
Orteils : taille du 1er et 2ème	62 mm - 52 mm	

TABLEAU V : *Examens de laboratoire*
(Service de Monsieur le Professeur SERINGE)

	Valeurs recueillies	Valeurs normales (résultats exprimés par litre)
SANG		
- Urée	0,29	0,25 g
- Glycémie	0,88	1 g
- Phosphore	92	100 mg
- Phosphatases alcalines	12,5	
- Transaminases SGOT	23	Nle
- Transaminases SGPT	10	
- Bilan hépatique		
- Cholestérol total	1,60	< 2 g
- Cholestérol estérifié	1,14	
- Rapport	0,71	⩾0,60
- Test Hanger	0	
- Test Thymol	5	⩽10 uV
- Test Popper	5	⩽20 uV
N.F.S.		
- Hématies	3.780.000	
- Hb	10,50	
- VG	0,94	
- Leucocytes	5.200	
- Polynucléaires neutro. éosino. baso.	41 3 1	Nle
- Lymphocytes	45	
- Monocytes	10	
- Vitesse de sédimentation	5-13	Nle
URINES		
- Calciurie	259 mg/24 h. 10 mg/kg/24 h.	2-4 mg/kg/24 h.
- Phosphaturie	2,97 g/24 h.	

Conclusion : bilan normal

* *

AU TERME DE CE BILAN CLINIQUE, il est aisé d'affirmer le diagnostic de maladie de Marfan, chez cette enfant au syndrome morphologique évident.

L'examen a mis en évidence des anomalies oculaires majeures et une anomalie cardiaque peu fréquente mais connue dans ce syndrome.

Les investigations complémentaires à la recherche d'anomalies vasculaires ayant été rejetées devant le risque qu'elles faisaient encourir à notre patiente, il ne nous est pas possible d'infirmer sinon leur existence, du moins leur latence.

Enfin, une enquête a permis de retrouver la notion de maladie familiale.

ETUDE BIOCHIMIQUE

But de notre travail

Les manifestations cliniques de la maladie de Marfan suggèrent une atteinte du tissu conjonctif. Etant donné la richesse de ce tissu en mucopolysaccharides et en glycoprotéines, il est normal que les investigations, en dehors des études histologiques et histochimiques, s'orientent vers une étude biochimique de ces composants.

A travers les nombreuses publications concernant la recherche d'une anomalie biologique caractéristique de la maladie de Marfan, il nous a paru clairement que les divers résultats se présentent sous des aspects assez souvent contradictoires. Notre ignorance de la biosynthèse des glycoprotéines, la complexité et la multiplicité des investigations, la confusion qui régnait avant que ne soit établie la nomenclature des glycoprotéines telle que nous l'entendons aujourd'hui, ne fait que croître la difficulté d'interprétation de ces résultats.

Nous avons recherché s'il existe dans le sang de la maladie de Marfan le reflet d'un trouble du métabolisme du tissu conjonctif et avons consacré notre travail à l'étude des glycoprotéines du plasma sanguin.

Cette étude a été faite avec des moyens modernes et les techniques récentes utilisées dans le laboratoire spécialisé dans l'étude des glycoprotéines de Monsieur le Professeur Bourillon.

Nous avons pu comparativement étudier le sérum d'une enfant âgée de trois ans, atteinte de maladie de Hurler, hospitalisée dans le Service de Monsieur le Professeur Seringe en même temps que l'était notre patiente atteinte de la maladie de Marfan.

ETUDE BIOCHIMIQUE

Comme nous le disions précédemment, la richesse du tissu conjonctif en *glycoprotéines* et en *mucopolysaccharides* nous a conduit à étudier ces constituants à la recherche d'une modification pathologique qui permettrait d'éclaircir l'étiopathogénie de la maladie et, d'autre part, pourrait peut-être servir de test biologique caractéristique de la maladie.

Rappel biochimique

Les *glycoprotéines* sont des hétéroprotéines qui contiennent dans leur molécule des substances glucidiques liées par des liaisons covalentielles à la partie protéique. Elles doivent être distinguées, principalement, des mucopolysaccharides comme l'acide hyaluronique, les chondroïtines sulfates ou l'héparine.

Les *mucopolysaccharides* des mammifères sont des substances acides contenant en plus des sucres aminés, des acides uroniques qui peuvent être estérifiés par l'acide sulfurique. A l'état natif, ils sont associés avec des protéines par des liaisons ioniques électrovalentielles, labiles. Alors qu'il est possible de dissocier les complexes protéines-mucopolysaccharides par des variations de pH ou de la force ionique, il n'est pas possible de séparer les glucides de la partie protéique des glycoprotéines autrement que par des hydrolyses relativement drastiques.

Les glycoprotéines diffèrent également des mucopolysaccharides par la nature de certains de leurs constituants.

a) *Les glycoprotéines* contiennent des constituants glucidiques qui leur sont propres :

— hexoses : galactose et mannose essentiellement, parfois glucose ;

— acides sialiques ;

— désoxyhexoses : surtout fucose.

b) *Les mucopolysaccharides* contiennent des acides uroniques qui leur sont propres mais ne contiennent pas d'hexoses, d'acide sialique ni de fucose, et dans ces deux groupes seules les osamines constituent l'élément commun.

— Les glycoprotéines sont des substances largement répandues dans le règne végétal et dans le règne animal, présentes abondamment dans les liquides biologiques et les tissus. Elles forment la majorité des protéines extra-cellulaires (les holoprotéines étant essentiellement intra-cellulaires) et subissent d'importantes modifications au cours des différents états pathologiques : en particulier, on observe une élévation plus ou moins considérable au cours des états inflammatoires et correspondent à un trouble du tissu conjonctif.

Malgré leur large répartition et leur nombre élevé, on ignore encore le mode exact de leur biosynthèse, sinon qu'il est hépatique, et surtout, on ignore tout de leur rôle biologique, sauf en de rares cas, où on peut en attendre une activité enzymatique ou hormonale.

Les glycoprotéines du plasma ont été particulièrement bien étudiées ces dernières années et les modifications pathologiques constatées sont la part essentiellement de quelques fonctions plasmatiques. Parmi celles-ci, certaines sont bien connues : l'orosomucoïde, l'haptoglobine et l'α_2-macroglobuline.

— Les mucopolysaccharides métabolisés dans le tissu conjonctif se retrouvent partiellement dans les urines sous forme d'un mélange complexe de chondroïtine sulfate. héparitine sulfate et kérato-sulfate.

METHODES D'INVESTIGATIONS UTILISEES

1) Méthodes physiques

a) Electrophorèse sur papier Schleicher à pH variable :

— Courant de 0,8-0,9 ampère.
— D.D.P. : 125 volts.
— Durée : 15 heures.

Solution tampon :

— tampon véronal pH = 8,6 ; solution de véronal sodique et d'acétate de soude dans l'acide chlorhydrique ;
— tampon acétate pH = 4,5.

Double révélation comparative :

— *Protéinogramme* par une révélation à l'amidoschwarz sous forme de taches bleuâtres correspondant aux différentes globulines et à l'albumine.

— *Glucidogramme* par une révélation au P.A.S. (Periodic-acid-Schiff) suivant la méthode employée par E. Koiw et Gronvall, sous forme de taches rosées ordonnées de façon croissante de part et d'autre du pic des α_2-globulines.

b) Electrophorèse en gel d'amidon :

Technique plus résolutive faisant intervenir la charge électrique et le poids moléculaire des protéines.

c) Electrophorèse sur cellogel :

Le support utile est une bande d'acétate de cellulose. Le tampon véronal sodique pH = 8,6. Utilisation pratique et rapide : 1 h 30.

d) Ultracentrifugation :

Faite au laboratoire de station centrale d'ultracentrifugation du C.N.R.S.

2) Méthodes chimiques

Pour le dosage des constituants glucidiques.

a) *Dosage des hexoses :*

La méthode employée est une modification, pour Weimer et Moshin, de la méthode de Lustig et Lauger : dosage à l'orcinol.

b) *Dosage des acides sialiques :*

La technique découle de la réaction de Dische à la diphénylamine (Wermer et Odin).

Dosage relativement peu sensible mais fidèle.

Méthode à l'acide thiobarbiturique suivant la technique de Warren : méthode sensible, nécessitant une libération préalable de l'acide sialique par hydrolyse, libération dont on n'est jamais sûr qu'elle soit totale.

3) Méthodes immunologiques

L'immunoélectrophorèse sur gélose résulte d'une combinaison simultanée d'une migration électrophorétique des protéines sériques sur gélose, et de leur précipitation fractionnée par des anticorps spécifiques provenant d'un sérum de cheval antiprotéines sériques humaines, qu'on fait diffuser dans la gélose où migrent les protéines sériques. La migration du sérum se fait dans la longueur de la plaque de gélose. La diffusion du sérum anticorps s'effectue à partir d'une rigole longitudinale dans le sens perpendiculaire à la ligne de migration des fractions protidiques.

• **Etude de certaines fractions spécifiques**

a) *L'haptoglobine :*

Suivant la technique de M. Jayle.

La méthode d'évaluation quantitative de l'haptoglobine sérique est fondée sur les propriétés peroxydasiques du complexe Hp-Hb (haptoglobine-hémoglobine) dans des proportions connues.

b) *Fraction « séromucoïde » :*

Dont l'orosomucoïde est le principal constituant.

Le dosage découle de ses propriétés perchlorosolubles et de sa précipitation par l'acide phosphotungstique.

Le filtrat perchlorosoluble, neutralisé, puis dialysé pour éliminer les sels, est ensuite liophylisé.

Ce liophylisat est utilisé :
— d'une part, pour l'électrophorèse de la fraction séromucoïde ;
— d'autre part pour le dosage des sucres.

On peut également procéder par turbidimétrie.

Après centrifugation, le filtrat perchlorosoluble est additionné d'acide phosphotungstique dans l'acide chlorhydrique. On évalue le précipité.

- **Etude de mucopolysaccharides urinaires**

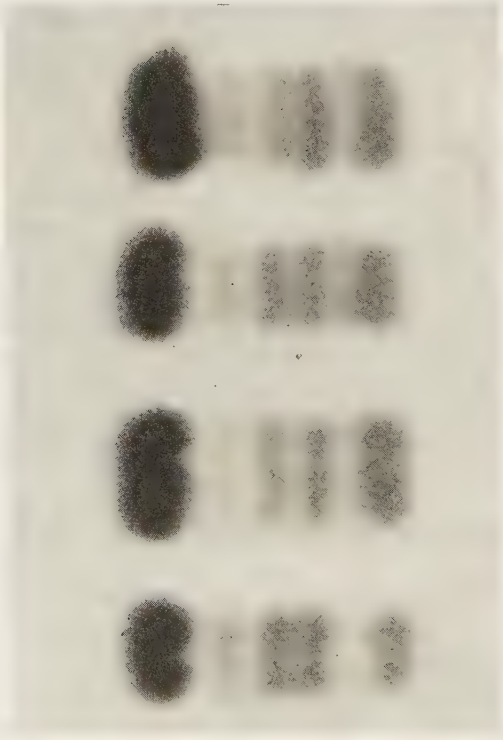
Ce dosage a été effectué au laboratoire central de la pharmacie de l'Hôpital des Enfants-Malades suivant la technique de Cohn.

RESULTATS DE L'ETUDE BIOCHIMIQUE

PLANCHE I

- **Electrophorèses à pH 8,6 de différents sérums**

Etude comparative des protéinogrammes



Sérum témoin adulte

Sérum témoin enfant

Sérum de Marfan (10 ans)

Sérum de Hurler (3 ans)

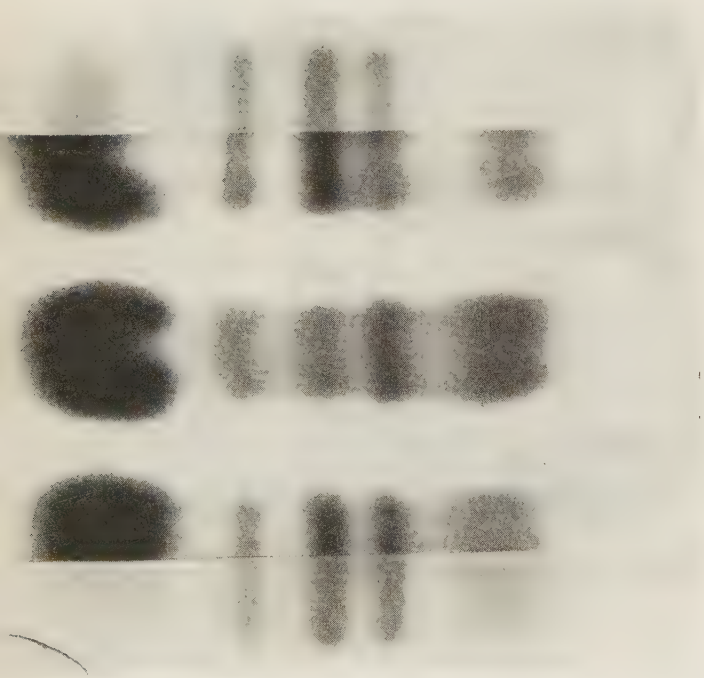
Dans le sérum de Marfan, la fraction α_1 est identique à celle d'un sérum d'un enfant témoin de même âge, toutes deux sensiblement plus faibles que celle d'un sérum témoin adulte.

Les fractions α_2 et β sont normales. Seule la fraction γ-globuline est un peu augmentée.

PLANCHE II

- **Electrophorèse à pH 8,6 du sérum de Marfan comparé au sérum de Hurler et à un sérum témoin d'adulte**

Double révélation : protéinogramme ; glucidogramme



Sérum de Hurler (3 ans)

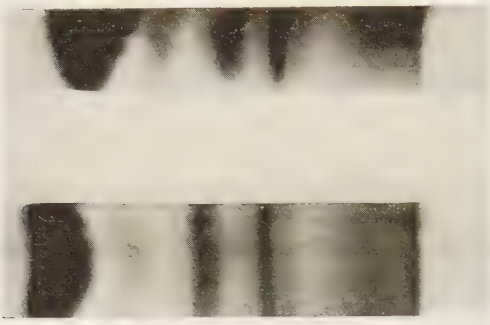
Sérum témoin (adulte)

Sérum de Marfan (10 ans)

Dans le sérum de Marfan, on met en évidence sur le glucidogramme l'apparition nette du pic ascendant des substances P.A.S. positives au niveau de la fraction α_2-globuline.

PLANCHE III

- **Electrophorèse sur cellogel du sérum de Marfan et d'un sérum témoin**

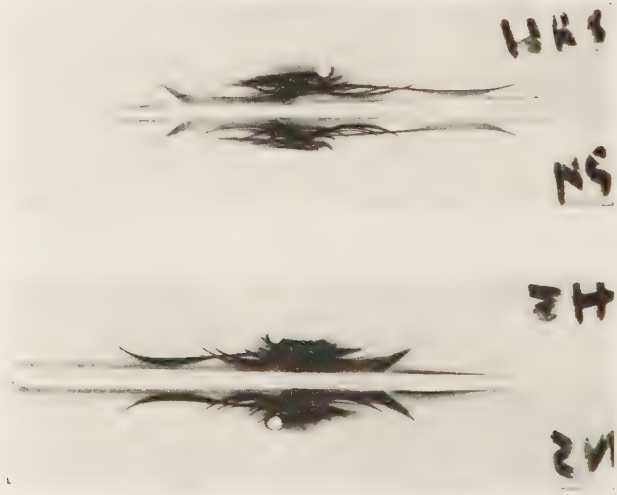


Sérum de Marfan

Sérum témoin

PLANCHE IV

- **Immunoélectrophorèses de sérums de Marfan et de Hurler et d'un sérum témoin**



Sérum de Marfan

Sérum normal

Sérum normal

Sérum de Hurler

Marfan

Hurler

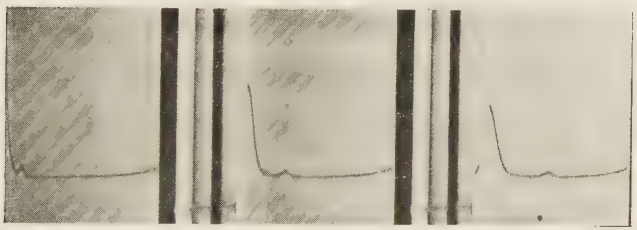
Conclusion : ces techniques ne nous ont pas permis de mettre en évidence d'anomalies significatives.

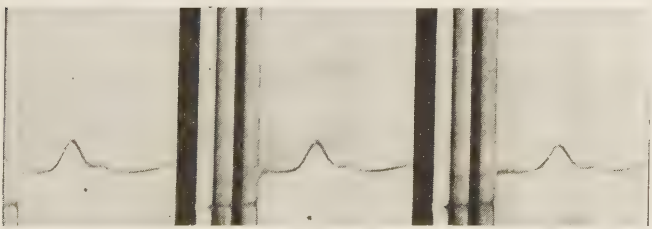
PLANCHE V

- **Ultra-centrifugation du sérum de Marfan**

(Faite au C.N.R.S., station centrale d'ultracentrifugation)

— Concentration : 1/6e.
— Tampon : phosphate 0,2 M - ClNa - 0,1 M.
— pH du tampon : 7.





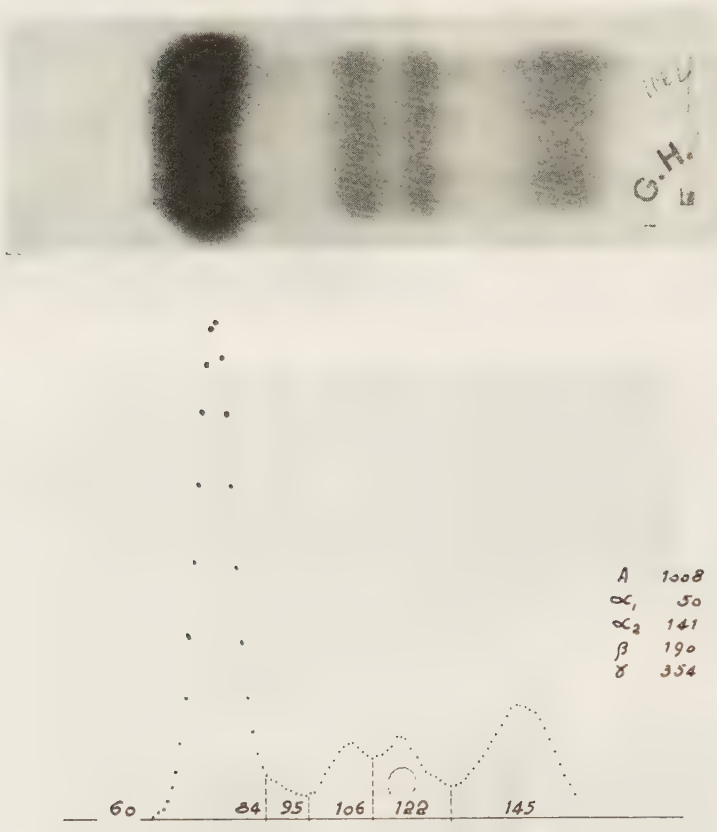
Interprétation :

— Trois constituants apparents.
— A 20°, coefficients de sédimentation :

s_1 = 4,18 79,3 % ;
s_2 = 6,44 16,64 % ;
s_3 = 18,00 4,00 %.

Conclusion : pas de modification notable.

PLANCHE VI : *Protéinogramme du sérum de Marfan*



Protides totaux : 70 g ‰

TABLEAU VI

		Sérum normal enfant 6-13 ans		Sérum Marfan 10 ans
Protides totaux		≃	71 g °/°°	70 g °/°°
Albumine %		55-65	57,6	57,8
Globulines %	α 1	3-5	4,6	3,1
	α 2	8-11	10,2	8,1
	β	11-13	10,9	10,7
	γ	12-20	16,7	20,3

DOSAGE DE CERTAINS CONSTITUANTS GLUCIDIQUES

Nos dosages sont effectués sur du sérum frais, prélevé le matin à jeun.

Tous nos dosages sont effectués simultanément :

— sur du sérum de Marfan, plusieurs échantillonnages ;
— sur du sérum de Hurler, enfant âgée de trois ans ;
— sur des sérums témoins : enfants de même âge T1, T2 ; adultes T3, T4.

(Tous les témoins ont un indice d'haptoglobine normal.)

• Dosage de la fraction hexose (méthode à l'orcinol)

Gamme équimoléculaire : galactose-mannose.
Prise d'essai :

a) *Sucres totaux :*
1 ml de prise d'essai :
0,1 ml du sérum à étudier ;
+ 0,9 ml de sérum physiologique.

b) *Sucres libres :*
Après centrifugation de :
0,2 ml de sérum à étudier ;
0,3 ml de sérum physiologique ;
0,5 ml d'acide trichloracétiques à 10 %.
1 ml de prise d'essai :
0,5 ml du surnageant ;
+ 0,5 ml de sérum physiologique.

Le taux d'hexoses est obtenu par la différence de ces deux dosages.

• Dosage de l'acide sialique (méthode de Warren)

Gamme : préparation d'orosomucoïde P.116 I.V.R. dont la teneur en acide sialique (11 %) a été déterminée contre un échantillon d'acide N-acétyl-neuraminique.

Prise d'essai :
0,1 ml de dilution :
0,2 ml de sérur à étudier ;
0,8 ml de sérum physiologique.
+ 0,1 ml de ClH 0,2 N.

Hydrolyse à 80° pendant 55 minutes, puis stoppée immédiatement en chambre froide.

Cette méthode dose l'acide sialique libre.

TABLEAU VII : *Détermination des hexoses dans le sérum des maladies de Marfan et de Hurler*
(Résultats exprimés en mg/100 ml)

	Marfan	Hurler	T1 enf.[x]	T2 enf.[x]	T3 ad.[x]	T4 ad.[x]	Sérum adulte normal
I	90	130			110		
II	96	138	72			138	
III	90		110	90	90	126	
IV	96						
Moyenne	93	134	91		116		80-130

TABLEAU VIII : *Détermination de l'acide sialique dans le sérum des maladies de Marfan et de Hurler*
(Résultats exprimés en mg/100 ml)

	Marfan	Hurler	T1	T2	T3	T4	Sérum adulte normal
I	49	73	48		55		
II	50		49	49,5	58,5	56	
III	51						
Moyenne	50		48,5		56,5		60 - 67

Conclusion : le taux des hexoses et de l'acide sialique ne montre pas de différence significative entre le sérum d'un enfant atteint de maladie de Marfan et le sérum d'un enfant témoin de même âge.

Notons que les valeurs entre enfants et adultes sont sensiblement différentes, et qu'il existe une importante augmentation portant à la fois sur les hexoses et sur l'acide sialique dans la maladie de Hurler.

ETUDE DE LA FRACTION SEROMUCOIDE

L'étude est faite sur un filtrat perchlorosoluble liophylisé à partir de 10 ml de sérum de Marfan.

PLANCHE VII

— Electrophorèse pH 8,6.
— Tampon véronal sodique.

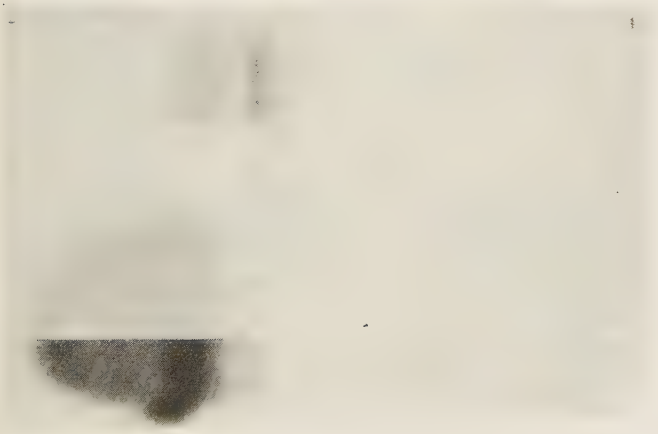
Fraction séromucoïde

Sérum de Marfan

- **Electrophorèses comparées de sérum de Marfan et de la fraction séromucoïde**

PLANCHE VIII

— Electrophorèse pH 4,5.
— Tampon acétate.



Fraction séromucoïde

Sérum de Marfan

La fraction séromucoïde est fréquemment utilisée pour suivre les variations physiologiques ou pathologiques des glycoprotéines.

Son principal constituant, l'orosomucoïde, est la glycoprotéine la plus acide du sérum et la plus riche en glucides.

— *Planche VII :* à l'électrophorèse sur papier pH 8,6, elle migre comme une α_1-globuline.

— *Planche VIII :* à l'électrophorèse sur papier pH 4,5, seule l'orosomucoïde, fraction très acide, plus acide que le point isoélectrique, migre vers le pôle anodique.

TABLEAU IX : *Détermination des constituants glucidiques de la fraction séromucoïde*
(Résultats exprimés en mg/litre)

	Marfan	Valeurs expérimentales adulte normal
Hexoses méthode à l'orcinol	88	100 - 120
Acide Sialique méthode à la diphénylamine	75,5	90 - 100

Conclusion : en valeur absolue, la quantité de sucres de la fraction séromucoïde du sérum d'un enfant atteint de maladie de Marfan est diminuée, comparativement aux valeurs moyennes d'un sérum d'adulte normal. Mais le rapport hexose/acide sialique est inchangé.

TABLEAU X : *Etude des différentes fractions protéiques*

	Sérum de Marfan	Taux normaux
Haptoglobine	1,60-1,85	0,50-1,50 g/l
Séromucoïdes		
- dosage opacimétrique	43-65-50	25-42
- sucres mucoïdiques (anthrone)	218-120-170	120-200 mg/l
Réaction des δ globulines		
- test de Kunkel	43	15-35
- test de Popper	17	10-25
Réaction des lipoprotéines		
- test de Kunkel ClNa 6 %	8	10-30
ClNa 12 %	24	20-40
- test de Burnstein	38	<55
Protéines totales	64 g °/°°	68-75 g °/°°

Conclusion : pas de différence significative.

Il faut cependant noter une augmentation de la fraction séromucoïde estimée par opacimétrie. Cette méthode étant une évaluation globale dépourvue de spécificité, ce résultat isolé par ailleurs, nous n'en tenons pas compte.

- **Eliminations urinaires des mucopolysaccharides**

Les mucopolysaccharides, acides éliminés dans l'urine, représentent une petite fraction relative de l'ensemble métabolisé dans les tissus conjonctifs.

L'élimination normale des mucopolysaccharides est un mélange complexe de chondroïtine-sulfate, héparitine-sulfate et kérato-sulfate. Elle est plus élevée chez les garçons que chez les filles et augmente à la période de la puberté.

Dans la maladie de Marfan, l'élimination est deux à quatre fois plus élevée que chez l'individu normal et, qualitativement, elle est identique à celle des individus normaux.

Dans la maladie de Hurler, la différence de l'élimination urinaire est très nette : l'excrétion est très augmentée, dix fois plus élevée que chez l'individu normal, que dans le lupus érythémateux et autres maladies du collagène ; par ailleurs, l'analyse chromatographique précise que cette excrétion consiste principalement en chondroïtine-sulfate B (CHS-B) et en sulfate d'héparitine (HS). Jamais l'urine ne contient de chondroïtine-sulfate A ni C qui, dans les organismes jeunes, sont les principaux mucopolysaccharides du tissu conjonctif.

Résultats :

— Témoin normal	4-5 mg/24 h
— Maladie de Marfan	11 mg/24 h
— Maladie de Hurler	55 mg/24 h

ANALYSE DES RESULTATS QUALITATIFS ET QUANTITATIFS

Les diverses méthodes d'investigations utilisées ne nous ont pas permis de mettre en évidence une anomalie biochimique significative dans le sérum de la maladie de Marfan.

Dans leur ensemble, les constituants glucidiques ne sont pas modifiés.

Le protéinogramme du sérum étudié a révélé une fraction α_1-globuline sensiblement inférieure à celle d'un sérum témoin adulte, mais identique à celle du sérum d'enfants témoins de même âge.

Sachant que la glycoprotéine sérique la plus riche en glucides migre à l'électrophorèse comme une α_1-globuline, il n'était pas étonnant de trouver un taux d'hexoses et d'acide sialique à la limite inférieure des valeurs moyennes considérées normales chez l'adulte.

L'étude comparative avec des sérums d'enfants témoins de même âge ne montrait aucune variation.

L'étude a été complétée par l'isolement de la fraction séromucoïde, la plus riche en sucre, contenant environ 10 % des glycoprotéines sériques. Le taux des constituants glucidiques dans la fraction du sérum étudié, comparé en valeur absolue aux valeurs moyennes théoriques chez l'adulte, est sensiblement diminué. Mais compte tenu de la différence que nous avons constatée entre les sérums d'enfants témoins et les sérums d'adultes témoins, nous ne pouvons admettre cette discrète diminution comme significative.

Par ailleurs, le rapport des constituants hexoses/acide sialique est inchangé, tant dans l'ensemble des glycoprotéines sériques que dans la fraction séromucoïde. Le fucose n'entrant qu'en très faible quantité, on peut penser que le taux d'hexosamine n'est pas modifié dans la maladie de Marfan, bien que le dosage n'ait pas été effectué.

Enfin, le dosage de l'haptoglobine, glycoprotéine la plus riche en sucre après l'orosomucoïde, est normal.

* *

Au total, après cette étude, on peut admettre que le syndrome biologique glycoprotéique n'est pas modifié dans la maladie de Marfan.

DISCUSSION

Intégration du cas que nous venons d'étudier dans le cadre de nos connaissances actuelles sur la maladie de Marfan à travers la littérature

---

1) Cliniquement

Il est aisé d'intégrer le cas précédemment étudié dans le cadre de la maladie de Marfan. Notre petite patiente présente en effet, dans leur totalité, les critères élémentaires, indispensables pour affirmer le diagnostic.

• L'HISTOIRE FAMILIALE n'a pu être qu'ébauchée, mais, néanmoins, peut être affirmée.

Aucun membre de la famille n'a été examiné par nos soins, les renseignements ne sont que de simples descriptions données par la mère de l'enfant.

L'ascendance paternelle est méconnue sur deux générations.

L'ascendance maternelle :

— la mère et son demi-frère ont des anomalies morphologiques ;
— le fils de ce dernier présente les signes musculo-squelettiques caractéristiques de la maladie, accompagnés d'anomalies oculaires.

• SUR LE PLAN DE LA MORPHOLOGIE GÉNÉRALE, le cas présent est presque caricatural, puisque, à lui seul, il permettrait de poser le diagnostic.

Les déformations thoraciques ainsi que les déformations de la colonne dorso-lombaire ne sont apparues qu'à la fin de la première décennie de la vie, comme il est courant de l'observer.

L'arachnodactylie et l'aspect dysharmonieux de la silhouette frappent beaucoup plus précocement.

Certains auteurs ont voulu voir, à travers les *données biométriques,* un critère spécifique de la maladie :

— Envergure supérieure à la taille.

— Segment pubis-sol plus long que le segment pubis-vertex (soit un rapport segment inférieur/segment supérieur anormalement grand chez l'enfant).

— Rapport de la longueur de la main sur la taille supérieur à 11 %.

— Rapport de la longueur du pied sur la taille supérieur à 15 %.

— Longueur du médius supérieure de 50 % à celle du métacarpien correspondant.

— Le gros orteil anormalement long.

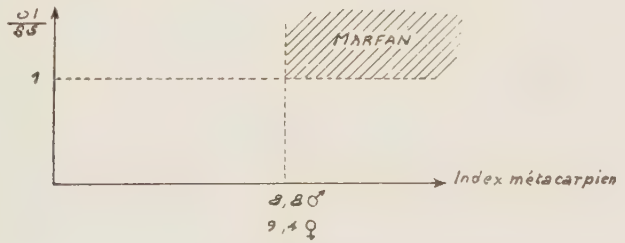
— L'index métacarpien a été particulièrement étudié par Sinclair et ses collaborateurs. C'est le rapport de la somme de la longueur des deuxième, troisième, quatrième et cinquième métacarpiens sur la largeur mesurée au niveau précis de la moitié de la longueur. Il s'agit d'une mesure radiologique. En moyenne, l'index métacarpien est évalué :

— à 8,8 pour les hommes ;

— à 9,4 pour les femmes.

Pour Sinclair, l'élévation de l'index métacarpien est un critère assez spécifique de la maladie de Marfan et pourrait être utilisé comme test de diagnostic chez les individus suspects, ou dans le dépistage des membres d'une famille de Marfan.

En 1965, Roswell Elridge, dans une enquête statistique, souligne l'intérêt de l'étude simultanée et comparée de l'index métacarpien et du rapport SI/SS.



En fait, *aucun critère* n'est véritablement *spécifique* de la maladie. Les modifications morphologiques représentent les extrêmes d'une courbe de distribution normale pour les variables biologiques d'une population : le moment à partir duquel on parle d'anomalie est purement arbitraire.

On peut observer dans certaines races (races noires surtout) une longueur des membres, leurs extrémités en particulier, supérieure aux normes habituelles.

Certaines affections, bien différentes d'une atteinte du système conjonctif, sont susceptibles de donner des anomalies voisines : on a pu les observer dans certaines hémopathies — la drépanocytose par exemple — ou au cours de certains troubles endocriniens — syndrome de Klinefelter — au cours de l'eunuchisme.

L'ensemble de ces tableaux cliniques est bien évidemment différent.

Aucun critère ne semble donc, à lui seul, suffisant, mais la réunion de diverses données peut certainement être une aide utile au diagnostic de la maladie chez un individu au biotype longiligne ou un individu de taille normale, mais suspect par d'autres signes de la maladie.

Dans le cas de notre fillette, nous avons souligné l'existence de *raideurs articulaires* des coudes, alors que nous retrouvions partout ailleurs une hyperlaxité ligamentaire et une hypermobilité articulaire.

La limitation des genoux et coudes, parfois rencontrée, est assez rare dans cette maladie caractérisée essentiellement par l'atonie musculaire et la laxité ligamentaire ; cependant, Marfan lui-même l'a signalé dans le cas princeps qui lui a permis la description de la maladie. Par contre, aux extrémités, la demi-flexion irréductible des doigts et des orteils est fréquente, d'où l'appellation d'arachnodactylie.

Cette association, raideurs articulaires et maladie de Marfan, reste inexpliquée. On a évoqué la possibilité d'une dissociation entre l'allongement exagéré de la partie distale des os longs et la croissance des tendons et ligaments. Mais pourquoi en certains points et pas en d'autres ?

Sur 117 cas étudiés, Ross constate l'existence de raideurs articulaires chez 28 enfants :

— le plus souvent, il s'agit des orteils et des doigts ;
— quatre fois le coude est atteint ;
— deux fois le genou.

Udani cite le cas de cette fillette de trois ans et demi qui, atteinte de maladie de Marfan, ne peut se tenir debout du fait de la flexion irréductible des hanches et des genoux. Il admet l'arthrogrypose.

Beyer, plus récemment, publie le cas de quatre enfants d'une même famille présentant à des degrés divers les symptômes de la maladie de Marfan et chez qui, dès la naissance, existent des raideurs articulaires d'intensité variable, atteignant : mains, coudes et genoux, évoquant l'arthrogrypose.

• Un autre point a retenu notre attention : l'aspect normal *des téguments,* tant sur le plan clinique que sur le plan histologique.

Notre fillette se présente avec une peau fine et un tissu cellulaire sous-cutané pauvre, tel l'aspect relevé dans les observations princeps de Marfan et d'Achard.

Peu d'auteurs s'étaient intéressés, jusqu'à ces deux dernières années, à la peau des dolichosténoméliques.

— Stark, en 1952, signale l'existence chez un de ses malades atteint de la maladie de Marfan, de manifestations cutanées évoquant l'élastome perforant verruciforme de Lutz-Miescher.

— En 1959, Roark pratique des prélèvements nécropsiques systématiques de tous les organes et tissus d'un dolichosténomélique. L'histologie de la peau est normale. L'auteur conseille néanmoins l'examen systématique chez ces malades.

— En 1960, Kachele prélève un fragment cutané au niveau de vergetures d'un de ses malades et trouve une thésaurismose du tissu élastique.

— Bean et Mac Kusick signalent ultérieurement deux autres cas de vergetures chez les arachnodactyles.

— En 1963, Loveman, Gordon et Fliegelmann rapportent quatre nouveaux cas de vergetures dans le syndrome de Marfan, et l'histologie faite à ce niveau semble intéressante : alors qu'il est classique d'observer une diminution des fibres orcéinophiles dans les vergetures, chez les malades atteints de Marfan les auteurs observent leur abondance et admettent de toute évidence des fibres élastiques néoformées.

— C'est en 1964, à la suite d'une observation d'un malade atteint de syndrome de Marfan dont la peau semblait anormalement élastique, cliniquement proche de ce qu'elle est dans la *cutis hyperelastica,* que des auteurs Bordelais, en particulier G. Moretti et P. Lecoulant, font une étude de la peau dans le syndrome de Marfan (10 cas) comparée à la peau dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, le pseudo-xanthome élastique et la maladie de Lobstein.

Il existe, dans les 10 cas, un état de *cutis hyperelastica,* recherché 10 cm au-dessus du pli du coude à la face externe du bras, caractérisé par l'existence d'un pli cutané long, fin, tonique, donnant vraiment la sensation d'une matière élastique, et revenant immédiatement en place sans laisser de rides quand on le lâche.

Un seul de ces malades présentait des vergetures abdominales et deux portaient des cicatrices atrophiques aux genoux.

L'aspect histologique du syndrome d'Ehlers-Danlos est, point par point, superposable à celui des dolichosténoméliques étudiés et non évocateur de l'élastorrhexie, ni du pseudo-xanthome élastique.

Il se caractérise par une atrophie épithéliale, l'absence de vitrée colorable au Mac Manus, une hypertrophie du matériel orcéinophile du derme moyen et profond.

L'arachnodactylie n'a pas été décrite dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, en dehors de l'observation de Roeder, et les stries angioïdes ne se rencontrent pas chez les dolichosténoméliques. Mais on trouve, dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, des malformations ostéo-articulaires fréquentes (voûte ogivale, déformation sternale) et des déterminations oculaires semblables à celles qui existent dans le syndrome de Marfan.

Les deux affections se transmettent sur le mode dominant autosomique.

D'autres dystrophies mésodermiques congénitales, maladie de Lobstein, élastorrhexie systématisée associée au syndrome de Marfan et au syndrome d'Ehlers-Danlos, ont été publiées.

— Les auteurs concluent à une similitude clinique et histologique dans ces deux syndromes, argument de plus en faveur de l'origine commune des troubles héréditaires du tissu conjonctif, théorie soutenue par Mac Kusick.

— D'autre part, ils signalent l'intérêt de la recherche d'une *cutis hyperelastica* et de son aspect histologique pour le diagnostic du syndrome de Marfan : critère complémentaire des données biométriques, et critère précieux dans les cas douteux pour rapporter au syndrome de Marfan telle de ses complications classiques comme la médianécrose aortique, ou moins fréquentes comme le bloc auriculo-ventriculaire ou des perforations spontanées du grêle.

Rappelons encore que, dans le cas présent, nous n'avons pas trouvé d'anomalies cutanées.

• L'examen oculaire a montré, comme dans 50 à 70 % des cas de maladie de Marfan, une malposition du cristallin.

Dès les premiers mois de la vie, le diagnostic est évoqué par les ophtalmologistes et n'est confirmé qu'à l'âge de trois ans, devant l'association d'une arachnodactylie et d'un souffle cardiaque, à une ectopie probable des cristallins — la luxation vraie bilatérale n'est affirmée que vers l'âge de cinq ans et demi.

Actuellement, les lésions oculaires semblent stabilisées. Le tonus oculaire reste normal.

Il n'est pas possible de dire si la luxation vraie bilatérale était présente à la naissance, ou s'il s'agissait d'une ectopie ayant évolué rapidement en quelques années vers la luxation vraie. L'ectopie des cristallins stationnaire toute la vie est une éventualité rare. Habituellement, il s'agit dans un premier temps d'une simple ectopie bilatérale mais partielle, par altération des fibres de la zonule, le plus souvent dans son segment inférieur, donnant une ectopie supéro-externe. Au fur et à mesure que les fibres élastiques de la zonule s'altèrent, se rompent, se raréfient, l'évolution se fait vers une luxation des cristallins, soit en la chambre antérieure, avec risque de glaucome aigu, soit en arrière dans le vitré, avec risque de glaucome chronique.

Il faut souligner un fait propre à la maladie de Marfan : l'impossibilité de dilater correctement ces malades, liée à l'atonie et à l'hypoplasie des muscles irido-dilatateurs et sphinctériens. Ceci explique la difficulté de l'examen à la lampe à fente, surtout chez les jeunes enfants.

Les anomalies oculaires ne sont pas constantes ; elles peuvent manquer totalement dans certaines familles et leur absence ne doit donc pas faire rejeter le diagnostic. Elles ne sont pas spécifiques, tel le cas de cette observation où, dans une même fratrie, un membre était atteint de maladie de Marfan typique, et un autre atteint de maladie de Weill-Marchesani.

Dans ces deux affections, on retrouve une luxation du cristallin, mais dans l'une il s'agit d'une dolichosténomélie, dans l'autre, au contraire, d'un étonnant brachymorphisme.

Notre observation nous permet de souligner une fois de plus l'intérêt que présentent l'auscultation cardiaque et l'examen radiologique chez tout malade suspect d'une ectopie des cristallins. Les lésions ne sont pas toujours congénitales, mais potentielles, et peuvent n'apparaître qu'au cours des années.

• Sur le plan cardio-vasculaire, notre patiente présente un tableau un peu inhabituel : une lésion valvulaire mitrale. Certes, l'atteinte mitrale n'est pas méconnue dans la maladie de Marfan et, bien que signalée assez souvent dans les protocoles d'autopsies, sa fréquence paraît avoir été assez sous-estimée par les auteurs. La signification des souffles systoliques de pointe n'est pas toujours facile à préciser au cours de la maladie de Marfan. Si le souffle systolique est le plus souvent lié à une insuffisance mitrale, il ne faut cependant pas en méconnaître d'autres étiologies possibles : communications interventriculaires, anévrysmes du sinus de Valsalva, sans compter les souffles anorganiques chez les malades cyphoscoliotiques.

L'auscultation cardiaque ne suffit pas toujours pour préciser à elle seule la lésion en cause. Une étude des observations de 8 malades hospitalisés dans le Service de Monsieur le Professeur SOULIÉ montre que, chez 4 de ces 8 malades, l'angiocardiographie a permis de rapporter avec certitude un souffle systolique de pointe à une insuffisance mitrale.

Au cours d'un entretien à propos de notre petite patiente, le Docteur GUÉRIN signale que, sur 171 cas de cardiopathie au cours de la maladie de Marfan publiés dans la littérature, il ne retrouve que 10 cas de cardiopathie mitrale, répartis comme suit :

— 2 cas de rétrécissement mitral ;
— 2 cas d'atteinte mitrale avec greffe d'Osler ;
— enfin 6 cas d'insuffisance mitrale dépistée par la clinique et vérifiée par l'angiocardiographie. Aucune vérification anatomique.

Dans le cas présent, la cardiopathie découverte précocement, toujours bien tolérée, est restée longtemps de nature imprécise. La variabilité des signes cliniques était en faveur de l'anorganicité. Secondairement, l'hypothèse d'une ectasie vasculaire est soulevée devant l'apparition d'une saillie battante expansive au bord gauche du cœur.

Plus tard, lorsque nous voyons l'enfant, le tableau clinique est celui d'une insuffisance mitrale sans aucun doute. L'examen radiographique sous ses diverses incidences classiques, l'examen radioscopique avec opacification œsophagienne ne permettent pas de mettre en évidence des anomalies témoins d'autres lésions cardio-vasculaires.

Devant la réticence familiale, nous n'avons pas approfondi les investigations. Un cathétérisme mais surtout une angiocardiographie pouvaient être envisagés.

De nombreuses observations montrent la découverte par l'angiocardiographie pratiquée systématiquement chez ces malades, de lésions que la clinique ne permettait pas de soupçonner, notamment elle est indispensable pour affirmer les anévrysmes à localisation intra-péricardique.

La bonne tolérance de cette cardiopathie actuellement nous a conduit à la prudence. Qu'il s'agisse d'épaississement ou de nodosités des rebords vasculaires, de perforations ou de déchirures des valves, quand on connaît l'animalie histologique fondamentale de la maladie (aspect de fibrose, de vacuolisation pseudo-kystique métachromasique des cordages et de l'endocarde), on comprend à quel point toute tentative réparatrice est actuellement illusoire.

Outre la survenue toujours possible de complications fréquentes propres à la maladie de Marfan, dissection aortique, rupture d'un ané-

vrysme de l'aorte descendante, l'avenir vital de notre patiente est grevé lourdement par sa cardiopathie actuelle.

Les mécanismes de la régurgitation mitrale dans le syndrome de Marfan ne sont pas bien connus. L'aspect irrégulier des valves compromet sans doute leur mobilité, et l'élongation des cordages peut entraîner parfois un passage de segments valvulaires déchiquetés dans l'oreillette gauche. Il s'ensuit un trouble hémodynamique qui, à son tour, peut être à l'origine d'autres lésions cardio-vasculaires.

Bowden et ses collaborateurs rapportent le cas de deux enfants atteints d'insuffisance mitrale au cours d'un syndrome de Marfan et morts très précocement. Chez l'un, s'était constituée secondairement une dilatation progressive de l'aorte ascendante, chez l'autre, un anévrysme fusiforme de l'artère pulmonaire. Les auteurs, bien qu'admettant une abiotrophie du tissu conjonctif d'origine génétique, attribuent aux facteurs hémodynamiques un rôle dominant dans la localisation et l'aggravation des modifications cardio-vasculaires.

Actuellement, nous ne pouvons proposer à notre patiente qu'une simple surveillance clinique, afin de dépister toute évolution vers une aggravation. En quittant le service, elle présentait cliniquement un tableau d'insuffisance mitrale pure bien tolérée ; en dehors de cette atteinte valvulaire, aucun signe ne permettait d'évoquer une atteinte vasculaire aortique ou pulmonaire ; pas de malformation cardiaque associée.

• Enfin, sur le plan intellectuel, aucun signe de déficience mentale.

Pour terminer, nous rapporterons quelques aspects inhabituels que nous avons trouvés au cours des observations et des publications sur la maladie de Marfan, plus souvent objets de curiosité, dont la parenté avec la maladie n'est pas clairement élucidée et qui n'ont de valeur que celle d'une association :

— association à des anomalies vertébrales (spina bifida, hémivertèbre, maladie de Scheuermann) ;

— association à une maladie de Crouzon ou dysostose crâniofaciale, à des anomalies dentaires, telle une malocclusion dentaire avec linguoversion extrême des incisives latérales ;

— allongement exagéré de l'apophyse odontoïde avec mort soudaine par fracture de la base ;

— polykystose rénale familiale dans une fratrie de quatre dont deux membres présentent des signes frustes du syndrome de Marfan ;

— association de la maladie de Marfan et de perforations digestives répétées ;
— association de la maladie de Marfan et de troubles respiratoires à type d'emphysème ; pneumothorax spontanés et récidivants ; malformation congénitale pulmonaire ; kystes aériens congénitaux ;
— association à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Cliniquement, notre patiente ne présentait aucun aspect inhabituel de la maladie pouvant faire objet de curiosité. Elle représentait le type même de la maladie de Marfan dans sa forme pure, telle que nous l'entendons de nos jours.

2) Biochimiquement

Il ne nous a pas été possible de déceler de différence significative dans l'étude des glycoprotéines du sérum de la maladie de Marfan et des sérums témoins.

Le sérum étudié est entièrement superposable au sérum d'enfants témoins de même âge. Les différences constatées avec le sérum d'adultes témoins ont été identiques, qu'il s'agisse de sérums d'enfants atteints de Marfan ou d'enfants indemnes. Les différences ne sont autres que des variations de constantes biologiques en fonction de l'âge.

Nous n'avons retrouvé aucune des diverses anomalies biochimiques qui ont été mentionnées au sujet de la maladie de Marfan.

A la suite d'une étude sur la fraction séromucoïde du sérum de six membres d'une famille atteints du syndrome de Marfan, Bacchus concluait à une diminution du taux de cette fraction, estimée par turbidimétrie. Une telle anomalie suggérait un reflet d'un trouble du métabolisme du tissu conjonctif, et en particulier du tissu élastique.

Mac Kusick et Leeming ont repris cette étude sur les sérums de ces mêmes malades et sur des sérums d'autres patients atteints de maladie de Marfan. Ils ne retrouvent pas de diminution du taux de la fraction séromucoïde, mais plutôt un taux légèrement supérieur à la valeur normale. Toutefois, cette élévation n'excédant pas une différence de 5 % par rapport à la moyenne des taux trouvés chez des sujets témoins, ces auteurs n'admettent pas de valeur statistiquement significative à leurs résultats.

L'étude de Mac Kusick a été faite sur l'ensemble de la fraction séromucoïde et sur ses divers constituants. D'autres auteurs, depuis, ont repris ces mêmes études ; les résultats sont dans l'ensemble discordants et nous n'avons pu en retenir une conclusion valable.

D'où vient cette discordance ?

Dans notre étude, nous avons utilisé les techniques les plus modernes concernant l'analyse des glycoprotéines sériques. On peut se demander si les précédents résultats n'étaient pas obtenus avec des méthodes ne reflétant qu'imparfaitement la notion de glycoprotéine, si la discordance des résultats n'est pas due à l'utilisation de techniques différentes ou ne traduit pas une insuffisance de nos connaissances actuelles.

Il est évident que des modifications biochimiques peuvent se produire ailleurs que dans le sérum, soit exclusivement dans les tissus, soit dans l'excrétion urinaire des constituants glucidiques.

En 1958, K. Meyer et ses collaborateurs s'intéressent à la répartition des mucopolysaccharides au niveau des cartilages costaux et trouvent une altération de la répartition des chondroïtines-sulfates et des kérato-sulfates. Dans la même année, Sjoerdsma trouve une augmentation de l'excrétion urinaire d'un aminoacide particulier : l'hydroxyproline. Cette augmentation de l'hydroxyprolinurie sous sa forme libre et combinée serait le témoin d'un hypercatabolisme du collagène. Là encore, cette découverte qui pourrait mettre un nouvel accent sur la pathogénie de la maladie et orienterait vers un trouble du métabolisme du conjonctif, ne semble pas être retrouvée par d'autres auteurs. Dans notre étude, nous nous sommes limités à l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides et avons constaté une légère augmentation globale.

Nous n'avons pas poursuivi nos investigations sur l'urine pour isoler les glycopeptides à hydroxyproline et déterminent l'hydroxyprolinurie, ce qui nécessitait des méthodes complexes de chromatographie sur colonne.

Il est intéressant de noter que, dans la maladie de Hurler que nous avons étudiée comparativement à la maladie de Marfan, on peut observer des modifications biochimiques intéressantes. A l'électrophorèse, les fractions 1 et 2 sont nettement plus élevées que chez un sujet témoin ; les dosages des hexoses, de l'acide sialique, de la fraction séromucoïde sont très augmentés ; l'indice d'haptoglobine est nettement supérieur aux valeurs normales. Enfin, le dosage du mucopolysaccharides acides urinaires est considérablement élevé.

Bien que la maladie de Marfan et la maladie de Hurler se traduisent toutes deux cliniquement comme une dysplasie congénitale du tissu conjonctif, seule la maladie de Hurler présente un syndrome biochimique nettement anormal, alors que dans la maladie de Marfan, les différences avec des valeurs normales sont difficiles à préciser.

CONCLUSION

Nous avons rapporté ici le cas d'une enfant âgée de dix ans atteinte de maladie de Marfan.

1) Etude clinique

A travers cette observation d'une forme typique et complète de la maladie, nous avons pu retracer la riche symptomatologie clinique de cette affection.

Dans notre observation, le diagnostic était facile : soupçonné d'un seul coup d'œil devant les anomalies morphologiques caractéristiques, dolichosténomélie avec arachnodactylie, il s'affirmait par l'histoire d'une affection familiale et surtout par l'association de lésions oculaires et d'une cardiopathie mitrale.

En fait, *cette facilité du diagnostic est loin d'être constante,* car cette affection héréditaire, transmise par un gène autosomique dominant à effet pleiotrophique, est de pénétrance incomplète et d'expressivité inconstante.

Ainsi s'explique la multiplicité des manifestations observées et la possibilité de formes frustes ou passées inaperçues. Trouver un cas de maladie de Marfan impose d'en chercher d'autres dans la famille. Il faut s'attacher à dépister les formes frustes, monosymptomatiques dans l'entourage d'un sujet atteint et rapporter à leur vraie cause des anomalies relativement peu frappantes des autres membres de la famille : un glaucome, un anévrysme, une mort subite chez un sujet jeune.

— Rappelons cette observation où, dans une famille de vingt membres, à partir d'un nourrisson atteint de la maladie avec évidence dès les premiers mois de la vie, on devait rattacher à leur vraie cause des anomalies relevant de disciplines très diverses chez douze patients pour qui le diagnostic n'avait jamais été évoqué auparavant.

— Dans notre observation, nous avons pu également dépister trois formes frustes pour lesquelles le problème n'avait jamais été soulevé.

A travers la littérature, le lecteur peut être frappé par l'inconstance des signes et leur caractère non pathognomonique — aucun signe à lui seul n'est suffisant pour poser le diagnostic.

Dans son observation princeps, MARFAN, sur la description d'une déformation des quatre membres d'une fillette et sur cette seule donnée, en fait une maladie autonome qu'il propose d'appeler dolichosténomélie. Il n'est alors question dans ce syndrome ni d'anomalies oculaires, ni d'anomalies cardio-vasculaires, ni de notion d'affection familiale, notions qui se sont greffées ultérieurement pour aboutir au tableau complet que nous connaissons actuellement.

Se pose alors la question : devant quels critères peut-on porter le diagnostic de maladie de Marfan ?

— Qu'il s'agisse d'une cardiopathie ou d'une luxation des cristallins isolées, il semble difficile, en l'absence d'un contexte familial certain, de pouvoir discuter une maladie de Marfan.

— Le problème se pose au contraire devant certaines anomalies morphologiques isolées : s'agit-il d'un sujet au biotype longiligne, aux membres graciles, aux extrémités effilées, il n'est pas toujours aisé de trancher entre un état pathologique ou une constitution morphologique propre au sujet.

Nous avons vu que les auteurs américains, en particulier SINCLAIR et R. ELRIDGE, ont étudié les données biométriques à la recherche d'un critère spécifique. Ces auteurs concluent qu'aucun critère à lui seul n'est suffisant, mais la réunion des diverses données biométriques, et principalement la comparaison de l'index métacarpien et du rapport SI/SS, peut être un aide utile au diagnostic.

En fait, les données biométriques sont des données sujettes à caution et ne permettent pas toujours de décider du caractère pathologique ou non des résultats obtenus. D'autre part, elles ne permettent pas de différencier la maladie de Marfan d'affections pouvant donner des anomalies morphologiques voisines.

L'association de deux critères n'est pas toujours suffisante et peut poser un problème au praticien : devant un sujet au biotype longiligne sans malformations caricaturales évidentes et par ailleurs porteur d'une anomalie oculaire ou d'une cardiopathie : s'agit-il d'une simple association de hasard, ou d'un reflet d'une dysplasie diffuse du tissu conjonctif ?

Nous avons vu les difficultés rencontrées au cours des enquêtes familiales et il n'est pas toujours possible d'obtenir les renseigne-

ments souhaités, valables pour rattacher ces troubles à une notion d'affection familiale.

C'est dans ces cas que le clinicien souhaiterait avoir à sa disposition un test de laboratoire spécifique pour affirmer ou rejeter le diagnostic.

— Enfin, la difficulté de diagnostic ne fait que croître ces dernières années : les auteurs américains admettent qu'une proportion non négligeable de maladies étiquetées « Marfan » sont en fait des homocystinuries, affection cliniquement très voisine de la maladie de Marfan dans sa forme complète, et due à un déficit enzymatique révélé par la chromatographie des acides aminés.

2) Etude biochimique

La difficulté à porter le diagnostic, la gravité de l'affection, l'ignorance de la pathogénie ont incité d'autant plus à rechercher un test spécifique biochimiques pour étayer scientifiquement le diagnostic et pour tenter une approche de l'étiopathogénie.

Nous avons trouvé dans la littérature de nombreuses recherches d'anomalies biochimiques.

Les manifestations cliniques de la maladie de Marfan suggérant une atteinte du tissu conjonctif, étant donné la richesse de ce tissu en mucopolysaccharides et en glycoprotéines, certains travaux se sont orientés vers une étude biochimique de ces composants.

Bacchus, à la suite d'une étude de la fraction séromucoïde chez des sujets atteints de Marfan, trouve une diminution du taux de cette fraction, estimée par turbidimétrie.

Mac Kusick et Leeming ont repris cette étude sur les malades de Bacchus et sur d'autres patients, et ne retrouvent pas ces résultats mais plutôt un taux légèrement supérieur à la valeur normale.

D'autres auteurs reprennent ces études portant sur l'ensemble des protéines sériques et sur leurs divers constituants. Les résultats ne sont pas comparables.

Certains travaux se sont orientés vers l'étude de l'élimination urinaire d'un aminoacide particulier : l'hydroxyproline, reflet du catabolisme du collagène. L'augmentation de l'hydroxyprolinurie trouvée par Sjoerdsma a rarement été confirmée par la suite.

Enfin des travaux ont été consacrés à l'étude des mucopolysaccharides au niveau des cartilages osseux, et K. Meyer et ses collaborateurs évoquent la possibilité d'un trouble de répartition des chondroïtines-sulfates et des kérato-sulfates au niveau des cartilages costaux.

Ces divers résultats sont en fait peu satisfaisants car ils offrent un ensemble discordant ne permettant pas d'obtenir une conclusion valable.

Nous avons limité notre travail personnel à l'étude des glycoprotéines sériques dans la maladie de Marfan, étude comparative à celle du sérum d'une autre dysplasie congénitale du tissu conjonctif, la maladie de Hurler, et par rapport à des sérums témoins d'enfants de même âge et d'adultes. Nous avons utilisé des méthodes modernes employées dans le laboratoire spécialisé dans l'étude des glycoprotéines à la Faculté de Médecine de Paris.

— Dans le sérum de la maladie de Marfan, il ne nous a pas été possible de déceler d'anomalie significative.

— Dans son ensemble, le sérum étudié est entièrement superposable au sérum d'enfants témoins du même âge. Les différences constatées avec le sérum d'adultes témoins ne sont que des variations biologiques en fonction de l'âge et retrouvées identiques chez les enfants normaux.

Le taux des différents constituants glucidiques entrant dans la composition des glycoprotéines est lui-même inchangé.

Le rapport entre ces divers constituants n'est pas modifié.

L'étude de la fraction séromucoïde, la plus riche en glucides, ne montre aucune variation pathologique.

Dans les urines, le dosage des mucopolysaccharides acides a montré un taux légèrement élevé.

Une chromatographie sur papier des acides aminés a permis d'éliminer une homocystinurie.

Nous n'avons pas fait de chromatographie sur colonne et il ne nous est pas possible de nous prononcer sur l'existence ou non d'une hydroxyprolinurie élevée.

Que devons-nous penser ?

Alors que la maladie de Hurler se caractérise par un syndrome biochimique nettement anormal avec une augmentation importante de certains constituants glucidiques, nous n'avons décelé aucune modification des glycoprotéines sériques dans la maladie de Marfan.

Ces modifications peuvent se produire ailleurs que dans le sérum, soit exclusivement dans les tissus, soit dans l'excrétion urinaire des constituants glucidiques.

Peut-être faut-il admettre qu'il existe réellement des modifications biochimiques dans le sérum de la maladie de Marfan, mais que nos

connaissances à l'heure actuelle sont encore trop sommaires et nos moyens d'investigations insuffisants pour déceler ces anomalies.

Nous soulevons aussi le problème des discordances dans les divers résultats publiés d'investigation biochimique de la maladie de Marfan.

Elle tient à la confusion qui régnait il y a encore peu de temps dans la nomenclature des glycoprotéines et à l'absence fréquente de mention des méthodes de dosages utilisées, ce qui rend très difficile toute interprétation des résultats.

Or les résultats peuvent largement différer en fonction de la méthode.

— Bacchus estime les sucres mucoïdiques par turibidimétrie ; cette méthode peu sensible n'est actuellement plus utilisée.

— Un autre exemple nous frappe : la recherche de l'hydroxyproline urinaire. Alors que cet aminoacide existe à l'état normal chez tous les sujets, à l'état libre et surtout sous forme de polypeptides, nous sommes étonnés de constater la fréquence des publications où il est mentionné « il n'a pas été retrouvé d'hydroxyproline ». C'est que cette recherche fait appel à des méthodes complexes de dosage, éventuellement à une chromatographie sur colonne, alors que la majorité des auteurs se contente, semble-t-il, d'une chromatographie sur papier, méthode insuffisante et inappropriée pour détecter la variation d'excrétion de cet aminoacide.

La pluralité des résultats publiés soulève aussi un nouvel aspect du problème :

— Les variations biochimiques de ce syndrome ne peuvent-elles être la conséquence de défauts enzymatiques différents comme dans d'autres erreurs innées du métabolisme ?

Le fait que certaines familles de Marfan échappent à un type donné d'anomalies oculaires, ou l'absence de toute atteinte cardio-vasculaire dans une même famille de Marfan, peut faire évoquer cette hypothèse. Il pourrait y avoir des anomalies biochimiques variables en fonction de l'âge, de la sévérité des symptômes, de l'anomalie génétique.

Il faut penser qu'un jour viendra où nous serons capables de mieux connaître cette affection. La science évolue vite par ses techniques et, plus encore peut-être, par ses concepts.

Ce qui, hier, était admis comme vérité est, aujourd'hui, mis en doute. En particulier, les progrès faits ces dernières années dans la connaissance des infrastructures et de la biologie moléculaire, ont ouvert un domaine immense de prospection pour la physiologie et la pathologie. On entrevoit le moment où les biochimistes qui partent

des macro-molécules pour remonter aux complexes macro-moléculaires rencontreront les biologistes et les pathologistes qui, partant des cellules, descendent vers les complexes. La morphologie, la biologie et, par conséquent, la physiologie sont en marche vers un même but.

La physique et la chimie doivent nécessairement aborder la biologie et la pathologie, mais elles doivent le faire avec prudence, sans ambitions excessives et ne pas vouloir tout expliquer d'un seul coup.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
POLONOVSKI

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Achard (C.). — Arachnodactylie. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1902, 19, 834.)

Beyer (P.), Klein (M.L.) et Yszepy (E.). — Maladie de Marfan avec raideurs articulaires importantes atteignant les quatre enfants d'une même fratrie et leur mère. (*Société Française de Pédiatrie,* février 1965, t. 22, 2, 210-216.)

Berenson (G.S.) et Dalferes (E.R.). — Urinary excretion of MPS in normal individuals and in the Marfan syndrom. (*Biochimica and Biophysica Acta, July* 1, 1965, vol. 101, n° 2, pp. 183-192.)

Bolande (R.P.) et Tucker (A.S.). — Pulmonary emphysema and other cardio-respiratory lesions as part of the Marfan abiotrophy. (*Pediatrics,* 1964, 33, 356.)

Bourrillon (R.) et Got (R.). — Glycopeptides et structure des glycoprotéines. (*Exposés Annuels de Biochimie Médicale,* Paris, Masson et Cie édit., 1963, 24-25.)

Bowden (D.H.), Favara et Donahoe. — Marfan's syndrome. Accelerated course in childhood associated with lesions of mitral valve and pulmonary artery. (*American Heart J.,* janvier 1965, 69, 96-99.)

Bacchus (H.). — Serum seromucoid and acid mucopolysaccharide in the Marfan syndrome. (*J. Laboratory Clinical Med.,* 1960, 55, 221.)

Chini (V.). — Mucoviscidose de l'adulte à symptomatologie respiratoire prédominante chez un sujet présentant un syndrome larvé de Marfan. (*Il Policlinico,* 1963, 70, 37.)

Clinicopathological Conference. — Marfan's syndrome demonstrated at the postgraduate medical school of London. (*British Medical Journal,* September 1961, pp. 881-889.)

Delthil (P.), Mingasson et Martin-Bouyer. — Dolichosténomélie avec maladie de Crouzon ; évolution rapidement mortelle. (*Arch. Françaises Pédiatrie,* 1959, 16, 1361.)

Degeorges, Chiche (P.) et Caramanian (M.). — Hématomes disséquants de l'aorte. A propos de 21 observations anatomo-cliniques. (*Cœur et Médecine Interne*, 1962, 1, 233-254.)

Di Matteo (J.), Picard (R.), Vacheron (A.) et Bensaid (J.). — Polykystose rénale familiale associée à un syndrome de Marfan fruste. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 10 décembre 1965 ; — *Semaine des Hôpitaux*, 1966, n° 5.)

Durnin (R.E.), Lindesmith (G.), Meyer (B.), Filler (C.). — Aorte surgery in a child with Marfan's syndrome. (*American J. Dis. Child.*, 1965, 110, 5, p. 547.)

Elridge (R.). — Metacarpal index. A useful aid in the diagnosis of the Marfan syndrome. (*Arch. Int. Med.*, février 1964, vol. 113, n° 2, p. 248.)

Edynak (G.M.) et Rawson (A.J.). — Ruptured aneurysm of the mitral valve in a Marfan like syndrome. (*Amer. J. Cardiol.*, 1963, 11, 674.)

Francalancia (L.). — Ricerche sull ematochimica delle malattie del collageno. (*Rivista di Clinica Pediatrica*, septembre 1956, fasc. III.)

Graether (J.M.) et Burian (H.M.). — The effects of amino-acetonitrile on somatic and ocular development in the fetal rabbit. (*Arch. Ophtalmol.*, 1963, 69, 602.)

Hayem (F.). — Les manifestations cardio-vasculaires du syndrome de Marfan. (*Cœur et Médecine Interne*, 1962, 1, 165.)

— Les maladies osseuses constitutionnelles. La maladie de Marfan. (*Revue du Rhumatisme*, mai 1965.)

Illig (W.P.), Lopresti (J.M.), Houck (J.C.). — Le syndrome de Marfan. (*Clinical Proceedings Children's Hospital*, 1964, vol. XX, n° 3.)

Jarlier (H.). — Un cas de maladie de Marfan du nourrisson. (*Médecine Infantile*, 1962, 69, 203.)

Jayle (M.F.). — Les haptoglobines. Etude biochimique, génétique et physiopathologique. (Masson et Cie édit., 1962.)

Juif (J.G.) et Dayez (F.). — La maladie de Marfan (revue d'ensemble). (*Strasbourg Médical*, 1963, 14, 51.)

Lamy (M.), Jammet (M.L.), Dejoulx (B.). — Syndrome de Marfan. (*Pédiatrie*, janvier-février 1965, t. 19, n° 1.)

Leeming (T.) et Mac Kusick (V.A.). — Serum seromucoid levels in the Marfan's syndrome. (*Bull. Hopkins Hospital*, 1962, 110, 38-48.)

Lehmann (O.). — A family with Marfan's syndrome traced through an affected newborn. (*Acta Pediatrica*, 1960, 49, 540-550.)

Le Coulant et Broustet (A.). — La maladie de Marfan. (*Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue Française sur les Maladies du Tissu Elastique*, Paris, juin 1965.)

Loveman (A.B.), Gordon (A.M.) et Fliegelmann (M.T.). — Le syndrome de Marfan : quelques aspects cutanés. (*Arch. Derm.*, Chicago, avril 1963, 87, 428-435.)

Mac Kusick (V.A.). — The cardio-vascular aspect of the Marfan's syndrome, a heritable disorder of connective tissue. (*Circulation*, 1955, 11, 321.)

— Heritable disorders of connective tissue. (Saint-Louis, The C.V. Mosby Company, 1966, 3e édit., pp. 38-149.)

Marfan (A.B.). — Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1896, 13, 220.)

Moreau (M.P.G.). — Le syndrome de Marfan. (*J. Méd. Lyon*, 1962, 43, 1925.)

Mouquin (M.). — Complications cardio-vasculaires du Marfan. (*Actualités Cardiol. Angeiol.*, juillet-septembre 1963, 12, 165-168.)

Moretti (G.), Staeffen (J.), Broustet (A.) (Bordeaux). — Le syndrome de Marfan. (*Concours Médical*, 15 mars 1966, 88, 3.)

Moretti (G.), Le Coulant (P.), Staeffen (J.), Cantazano (G.) et Broustet (A.). — La peau dans le syndrome de Marfan. Intérêt diagnostique. (*Presse Médicale*, 1964, 72, 605.)

Poumailloux (M.). — Anomalies génétiques et malformations cardio-vasculaires. (*Cœur et Vaisseaux*, mai 1965.)

Policard (A.) et Collet (A.). — Physiologie du tissu conjonctif, normal et pathologique. (Masson et Cie édit., 1961.)

Roark (J.W.). — The Marfan's syndrome : report of one case with autopsy speciale histological study, and review of the litterature. (*Arch. Int. Med.*, 1959, 103, 123-132.)

Raghib (G.). — Le syndrome de Marfan avec insuffisance mitrale. (*Am. J. Cardiol.*, juillet 1965, 16, 127, 32.)

Ross. — Arachnodactyly. (*Am. Journal of Disease Children*, 1949, 78, 417-436.)

Sonnet (J.). — Les glycoprotéines sériques à l'état normal et pathologique. (Bruxelles, Edit. Arscia, 1956.)

Sjoerdsma (A.), Davidson (J.D.), Udenfriend (S.), Mitoma (C.). — Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrome. (*Lancet*, 1958, 2, 994.)

Soulié (P.) et coll. — Les manifestations cardio-vasculaires de la maladie de Marfan (à propos de 8 observations personnelles). (*Arch. Mal. Cœur*, 1961, 54, 121.)

TUNA (N.), ALAN (P.). — Some unusual features of the Marfan's syndrome. Report of four cases. (*Circulation,* 1964, XXIV, 1154.)

TUCKER (A.S.) and BOLANDE (R.P.). — Pulmonary disaeration in Marfan's syndrome. (*Annales de Radiologie,* 1964.)

UDANI. — Arachnodactyly with arthrogryposis. (*Ind. J. of Child Health,* 1955, 4, 623-630.)

VECCHI (C.) et FRANCALANCIA (L.). — Le modificazioni delle mucoproteine, dei polissaccaridi totali del siero e del tracciato elettroforettico delle proteine in alcuni casi di sindrome di Marfan. (*Minerva Pediatrica,* août 1960, vol. 12, n° 33-34, pp. 945-946.)

WAGENVOORT (C.A.), NEUFELD (H.N.), EDWARD (J.E.). — Cardiovascular system in Marfan's syndrome and in idiopathic dilatation of the ascending aorta. (*Amer. J. Cardiol.,* 1962, 9, 496.)

WILMER (H.J.) et FINBY. — Skeletal manifestations in the Marfan's syndrome. (*S.A.M.A.,* 1964, 187, 490.)

WONG (F.L.), FRIEDMAN (S.) et YAKOWAC (W.). — Cardio-complications of the Marfan's syndrome in a child. (*Amer. J. of Disease Child,* 1964, 107, 4.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^